

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

PUBLIÉ PAR LES SOINS DES SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX



SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

SOMMAIRE DES NUMÉROS 5-6

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL	141
PRÉSENTATION D'OUVRAGE	141
INFORMATION	142
COMMUNICATIONS	144
TISSEUIL (J.). — Tension superficielle et orientation des bacilles de HANSEN et de STÉFANSKY	144
PANTHIER (R.). — La mise en évidence précoce du tréponème est-elle possible dans un chancre mixte ?	146
DELPY (L. P.). — Au sujet de <i>Spirochaeta microti</i> Rafyi, 1946	147
JIROVEC (O.) et PETER (R.). — La trichomonose vaginale	148
CECCALDI (J.), PELLISSIER (A.) et ARNOULT (H.). — Résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil à la période lymphatico-sanguine par la pentamidine administrée par la voie intraveineuse	152
SCHNEIDER (J.) et MECHALI (D.). — Traitement curatif du paludisme à <i>Pl. malariae</i> par le chloriquane (Chlorhydrate N-1-P-chlorophényl-N-5-isopropyl Diguanide) (Discussion R. Deschiens, M. Ployé et J. Schneider)	156
CECCALDI (J.) et ARNOULT (H.). — Emploi de la pentamidine par voie intraveineuse en trypanosomiase humaine dans les cas de rechutes sanguines (Discussion G. Muraz)	160
CANET (J.). — Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine méridionale par la Nivaquine B (Résoquine) et la Paludrine	165
CODA (D.). — Expériences sur la chimio-prophylaxie du paludisme au Brésil	168
HARANT (H.) et MIDROUILLET (Mme). — Sur un nouveau cas de cœnurose humaine	173
GALLIARD (H.), MILLE (R.) et ROBINSON (W. A.). — Recherches sur la filariose à Tahiti	174
LINDBERG (K.). — Crustacés copépodes comme ennemis naturels de larves d'Anophèles	178
HOLSTEIN (M.). — Notes sur la biologie d' <i>Aedes aegypti</i> en Basse Côte d'Ivoire	180
GAUD (J.), BARDON (H.) et LAFOND (P.). — Expérience de lutte antimouches au Maroc	183
PELLOUX (A.) et DECOURT (PH.). — Toxicité du S. N. P. sur <i>Argas persicus</i>	187
MONTÉL (L. R.). — Dermatitis verruqueuses hyperkératosiques	190
MAUFRAIS (R.). — Données ethnographiques relatives aux tribus d'indiens Karajas et Javahés du Matto Grosso (Brésil Central)	194
MÉMOIRES	197
PELLISSIER (A.). — Isolement d'un ultravirus dans un foyer d'ictère épidémique sévissant en Oubangui (A.-E. F.).	197
MONTÉL (L. R.). — Le pian tertiaire, maladie sociale en Indochine	210
RAFYI (A.) et MAGHAMI (G. R.). — Recherches sur l'infection expérimentale des rongeurs par <i>S. microti</i> Rafyi 1946 (Discussion G. Stefanopoulou et J. Colas-Belcourt)	215
FLOCH (H.) et ABONNENC (E.). — Sur l'identification de <i>Trypanosoma conorrhini</i> (Donovan 1909) : sa présence en Guyane Française	221
LALOUEL (J.). — La trypanosomiase dans le Bas-Oubangui de 1907 à 1948 (Discussion G. Muraz et J. Schneider)	229
LAUNOY (L.). — Nouveaux documents sur la prophylaxie chimique obtenue par voie orale, chez le rat, contre l'infection à <i>Trypanosoma gambiense</i> (Souche Yaoundé)	240
LAUNOY (L.). — Précisions sur la virulence actuelle de <i>T. gambiense</i> (souche Yaoundé pour le rat) (Discussion G. Stefanopoulou)	245
CECCALDI (J.), PELLISSIER (A.) et ARNOULT (H.). — Résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil à la période lymphatico-sanguine par la pentamidine injectée par voie intraveineuse (Discussion J. Schneider)	250
BROUNST (G.). — Présence de <i>Plasmodium ovale</i> à Beyrouth (Liban)	257
SCHNEIDER (J.) et HARTMAN (L.). — Explorations fonctionnelles hépatiques au cours du paludisme	259
HENRY (M.). — Hémozoine artificielle et paludofloculation (Discussion Ph. Decourt)	267
CANET (J.). — Nivaquine et Paludrine : posologie curative-optima (Discussion M. Ployé)	278
DELPY (L. P.). — Recherches effectuées en Iran sur <i>Theileria annulata</i> Dschunkowsky et Lubz, et sa transmission dans les conditions naturelles ou expérimentales	285
MONNEROT-DUMAINE (M.). — Notions nouvelles sur le traitement de l'ambiasé intestinale	295
GALLIARD (H.) et MILLE (R.). — Essais de traitement de la filariose à <i>Wuchereria bancrofti</i> var. <i>paci-</i> <i>fica</i> par le 1-diéthyl carbamyl, 4-méthyl pipérazine à Tahiti	304
BRYGOO (E.). — Essai de traitement de la filariose par le 3.799 R. P. (Discussion J. Schneider, L. Tanon, G. Muraz, J. Stefanopoulou, R. Montel et R. Deschiens)	313
SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR	323

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

(Séance du 13 avril 1949)

M. J. TISSEUIL. — Je viens de prendre connaissance de la note à propos du procès-verbal (séance du 12 mai 1948) de M. R. CHAUSINAND. Je prends personnellement la responsabilité de la communication que j'ai publiée dans les bulletins de la *Société de Pathologie exotique* (1948, t. XLI, p. 649) « sur trois cas d'inoculations positives de la lèpre humaine au rat d'élevage », et je ne requiers pas la caution du Laboratoire de la Lèpre de l'Institut Pasteur de Paris.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

DUBOIS (A.) et VAN DEN BERGHE (L.). — *Les maladies des pays chauds*, Desoer, Liège, 1948 (Présenté par R. DESCHIENS).

INFORMATION

Enquêtes conjuguées d'Entomologie médicale et de Mammalogie appliquées à la Pathologie, l'Hygiène et les Techniques d'assainissement, principalement dans les régions chaudes.

Les contacts sont constants entre études d'Entomologie médicale et Mammalogie. C'est une des formes de l'extension des applications de la Zoologie aux diverses branches de la science médicale : Pathologie expérimentale, Pathologie comparée, Hygiène... et aussi des applications aux Techniques d'assainissement.

Cette considération, de caractère général, nous a déterminé à conjuguer nos efforts, dans le sens d'une réalisation pratique de la coopération entre deux disciplines de Zoologie.

La Systématique des mammifères intéressant Médecine et Hygiène doit être révisée, non seulement quant à des déterminations spécifiques certaines, mais dans le sens de la Systématique renouvée, envisageant distinction des sous-espèces, races géographiques — ces catégories correspondant souvent à une réaction différentielle entre sous-espèces, races, vis-à-vis des facteurs pathologiques — précisions indispensables pour toute recherche de Pathologie expérimentale.

Le Mammalogiste n'a pas à expérimenter sur la réceptivité, l'immunité des espèces ou races qu'il classe selon des déterminations précises. Il doit, en plus de son œuvre de Systématique, colliger tout ce qui concerne la Bioécologie de chaque type visé.

Comme cette Bioécologie doit être intégrale, à l'étude Mammalogique se rattache l'étude Zoologique des parasites des Mammifères visés, celle des commensaux des nids et terriers — dont nombre sont réservoirs et véhicules de germes pathogènes, inoculateurs à l'homme ou aux animaux.

Les Biocénoses centrées sur les Mammifères doivent être minutieusement étudiées.

Il est inutile d'insister ici sur l'intérêt fondamental que peut présenter cette documentation, non seulement pour la pathologie, l'hygiène, mais aussi pour l'orientation, et la pratique des techniques sanitaires de désinsectisation, de préservation vis-à-vis de la colonisation des habitations, par micromammifères : réservoirs et disséminateurs de germes infectieux.

Il s'agit d'une œuvre de longue haleine, à laquelle il faudrait

attacher des jeunes. Il faut d'abord former des collections d'études, non constituées jusqu'à présent.

C'est la raison pour laquelle il est suggéré que : la Société de Pathologie exotique invite ses membres (chacun dans la région où s'exerce son activité) à recueillir — suivant indications à leur fournir — les Mammifères (spécialement Micromammifères) les faunules qui leur sont satellites : Exo et Endoparasites, commensaux des nids et terriers — et à diriger leurs récoltes sur un Centre d'études.

Ce Centre serait, à l'Institut Pasteur, le laboratoire du professeur ROUBAUD.

Sans négliger la France métropolitaine, les études s'attacheraient particulièrement aux faunules des régions de la France d'Outre-mer.

Les collections constituées par les envois successifs seraient étudiées, de préférence, par raison de méthode, en ordre géographique à adopter.

L'effort porterait, en premier lieu, sur l'Afrique du Nord et s'entendrait progressivement aux divers pays de la France d'Outre-mer.

Les Instituts Pasteur sont particulièrement indiqués pour la récolte et la centralisation régionales.

La suggestion de participation à l'enquête permanente ci-dessus définie est soumise au jugement de nos collègues de la Société de Pathologie exotique.

E. ROUBAUD et H. HEIM DE BALSAC.

La Société de Pathologie exotique, dans sa séance du 8 décembre 1948, a accepté la suggestion de MM. E. ROUBAUD et H. HEIM DE BALSAC et le service du Professeur E. ROUBAUD à l'Institut Pasteur, a été désigné comme centre d'enquêtes conjuguées d'Entomologie médicale et de Mammalogie appliquées à la Pathologie exotique.

ADDENDUM

Ajouter à la liste des Membres de la *Société de Pathologie exotique* au 1^{er} janvier 1949 :

Ancien Président : E. ROUBAUD (1936-1945),

Membre Titulaire-Honoraire : E. QUEMENER, Méd. Gén. T. C., 28, rue Duret, Brest (Finistère), 1930.

COMMUNICATIONS

TENSION SUPERFICIELLE ET ORIENTATION
DES BACILLES DE HANSEN ET DE STÉFANSKY

Par J. TISSEUIL (*)

Ces deux bacilles sont strictement intracellulaires et sont les commensaux obligatoires des cellules du mésenchyme. Malgré cette affinité pour un même tissu, commun, ils provoquent chacun une maladie qui n'atteint, d'après ce que nous savons actuellement, pour le premier, que l'espèce humaine, et, pour le second, que les rongeurs, omnivores, que sont les rats. Dans les laboratoires, l'infection à bacilles de HANSEN n'a pu être transmise avec régularité à une espèce animale quelconque ; celle à bacilles de STÉFANSKY se passe en série au rat d'élevage, à la souris au hamster.

Bien qu'ils soient les parasites d'un même tissu, ces bacilles n'en sont pas moins, l'un et l'autre, spécifiques d'une espèce différente sans paraître, l'un ou l'autre, quelque peu pathogène pour l'autre espèce.

A cette spécificité, correspond un groupement différent dans leurs cellules hôtes. Les bacilles de HANSEN sont en grande partie disposés les uns contre les autres, en paquets de cigares, suivant l'expression classique, enrobés dans une masse glutineuse transparente, incolore, et très résistante. C'est à cet ensemble de bacilles entourés de leur glée que E. MARCHOUX a donné le nom de « globies », véritable masse zoogléique.

Au contraire, les bacilles de STÉFANSKY n'offrent aucun ordre systématique à l'intérieur des cellules ; ils sont enchevêtrés les uns dans les autres, comme des « paquets d'épingles » jetés au hasard ; ils sont nus au contact du protoplasma.

Ce groupement des bacilles de HANSEN en « paquets de cigares » et des bacilles de STÉFANSKY en « paquets d'épingles » ne paraît pas tenir à une propriété du bacille. En effet, il n'est pas possible actuellement de différencier un bacille isolé de l'un d'un bacille isolé de l'autre. Dans les milieux liquides, s'ils ont été lavés plusieurs fois à grande vitesse, ils se disposent en parallèle et en torsade, après un séjour à 37°.

Chez le rat lépreux, dans les séquelles de plusieurs injections

(*) Séance du 9 mars 1949.

sous-cutanées, d'un côté de lépromine humaine, de l'autre de suspension de lépromes murins, stérilisées par la chaleur, les bacilles retrouvés, après quelques mois, peu nombreux, sont pour le bacille de HANSEN comme pour le bacille de STÉFANSKY isolés les uns des autres et disposés en parallèle dans la nappe des frottis.

Le groupement paraît lié à ce que l'un est enrobé dans l'intérieur des cellules dans un milieu qui lui appartient la glée et que l'autre s'y trouve nu.

La glée est un milieu homogène, le protoplasma un milieu hétérogène. La glée à un volume réduit et sa surface vient au contact des bacilles ; la surface des cellules est beaucoup trop éloignée pour avoir une action, pas plus que leur protoplasma hétérogène, sur les bacilles de STÉFANSKY. La disposition des bacilles dans les cellules parasitées paraît tenir à ce que le bacille de HANSEN est contenu dans un milieu homogène qui lui appartient et que le bacille de STÉFANSKY est nu dans un milieu hétérogène.

La glée, milieu homogène, est contenue dans le protoplasma, milieu de densité différente ; aussi, prend-elle le plus petit volume et sa surface est-elle arrondie comme une goutte d'eau dans l'huile ou une goutte d'huile dans de l'eau, suivant les lois de la tension superficielle.

Dans la lèpre humaine, les bacilles semblent subir cette force de la tension superficielle et s'accolent les uns aux autres par leur grand côté suivant leur plus grande surface pour tenir le plus petit volume possible.

Hors de l'organisme, dans les frottis de léprome et de mucus nasal, les bacilles de HANSEN conservent pour la plupart, leur groupement, même en dehors des cellules. Cette adhésion des bacilles entre eux est assez résistante, plus d'ailleurs dans le mucus nasal que dans les frottis de léprome où se voient de nombreux bacilles isolés ou en petits amas. Cependant, dans les lésions jeunes de la peau, les bacilles ne présentent pas des groupements, aussi gros et aussi compacts que dans les vieilles lésions. Il semble qu'avec le vieillissement de la maladie, les globies deviennent plus grosses et plus serrées.

La glée qui contient les bacilles de HANSEN subirait les lois de la tension superficielle à l'intérieur des cellules parce que leur protoplasma est de densité différente ; les bacilles de HANSEN dans l'intérieur de cette glée qui les englobe, s'orientent en groupe parallèle, suivant cette même action de la tension superficielle.

Au contraire, les bacilles de STÉFANSKY seraient nus dans le protoplasma cellulaire qui étant hétérogène ne peut avoir d'action physique sur ces bacilles qui se groupent au hasard, en paquet d'épingles.

LA MISE EN ÉVIDENCE PRÉCOCE DU TRÉPONÈME EST-ELLE POSSIBLE DANS UN CHANCRE MIXTE ?

Par R. PANTHIER (*)

Pendant un séjour à l'Institut Pasteur de Saïgon, au cours duquel nous avons pratiqué de nombreux examens de chancres vénériens, nous avons constaté, dans la semaine qui suivit quelques jours de fête, un accroissement notable des maladies vénériennes. Le nombre des chancres syphilitiques n'était pas supérieur à celui qu'on observait habituellement, mais le nombre des chancres mous avait presque doublé et le nombre des chancres mixtes augmenta d'une façon inhabituelle.

Nous pratiquions la technique d'examen rigoureuse et précise que nous enseigna le Docteur VEYRE (**). Le chancre est très soigneusement détergé à la compresse sèche, et deux prélèvements sont systématiquement effectués à l'aide d'une pipette Pasteur effilée et légèrement recourbée, l'un pour la recherche du bacille de DUCREY, et l'autre pour la recherche du tréponème.

Recherche du bacille de DUCREY. — On racle sous les bords du chancre. Le pus monté dans la pipette est rejeté sur une lame, puis étalé. Le frottis séché et fixé est coloré par une variante de la coloration de PICK et JACOBSON, ou plus simplement par la technique de MILIAN au ZIEHL dilué au 1/4. L'essentiel est de pratiquer une coloration prolongée; si le prélèvement est bien effectué, le chancre bien détergé, on ne doit pas trouver d'autre germe que du bacille de DUCREY facilement reconnaissable.

Recherche du tréponème. — Après avoir attendu quelques instants après le premier prélèvement pour laisser souder spontanément la sérosité du fond du chancre, on prélève par capillarité cette sérosité, et après l'avoir rejetée sur une lame, on fait l'examen immédiatement à l'ultramicroscope. La sérosité ne doit contenir que quelques globules rouges qui aident la mise au point. Si l'on trouve des spirilles, le chancre n'a pas été suffisamment nettoyé. Les tréponèmes sont aisés à reconnaître.

Devant cet accroissement notable des chancres mixtes, parallèle à l'augmentation des chancres mous, nous nous demandons s'il n'est pas possible, en pratiquant systématiquement une technique rigoureuse, de mettre en évidence le tréponème, lorsqu'il est associé au bacille de DUCREY qui crée une lésion locale précoce, avant le délai de 21 jours classiquement admis.

(Institut Pasteur).

(*) Séance du 8 décembre 1948.

(**) Nous remercions très vivement le docteur VEYRE de nous avoir initié à cette partie importante de la pathologie tropicale.

AU SUJET DE *SPIROCHÆTA MICROTI* RAFYI, 1946.

Par L. P. DELPY (*).

Il a été présenté à la Société, au cours de la séance du 11 février 1948 (1) un travail de M. ROUSSELOT et de Mme S. DUVOILON-RAFIN, relatif à une souche de *Spirochæta microti* Rapyi, 1946, isolée en Iran de *Tatera indica*.

La souche en question ayant été isolée à l'Institut d'Hessarak au cours d'un stage que M. ROUSSELOT y a effectué, et les conclusions des auteurs laissant planer un doute sur son identité, il me paraît utile d'apporter les précisions suivantes.

S. microti a été trouvé par mon collaborateur A. RAFYI (3) en 1941, dans le sang d'un *Microtus* de la région d'Hessarak. La détermination spécifique du rongeur fut impossible à l'époque car les communications entre l'Iran et l'étranger restèrent très difficiles pendant toute la guerre. A. RAFYI (avec mon plein accord) désigna ce campagnol par le nom *Microtus* sp. et le spirochète par le nom *Spirochæta microti*. Nous pouvons préciser maintenant qu'il s'agissait vraisemblablement de *Microtus mystacinus* Filippi. Cette détermination est due au regretté professeur RODE, d'après des spécimens capturés aux environs d'Hessarak par notre ami M. BALTAZARD, Directeur de l'Institut Pasteur de l'Iran.

Le fait que ROUSSELOT n'a pas vu de *Microtus*, en 1946, lors de son séjour dans notre Institut, ne l'autorise évidemment pas à conclure que le rongeur déterminé *Microtus* sp. en 1941, et qui n'a pas été conservé, était un hamster. L'inventaire des rongeurs de l'Iran est loin d'être complet, et le travail de ROUSSELOT « Les Rongeurs de la région de Téhéran » publié dans nos *Archives* (2), ne porte que sur les espèces capturées à son intention dans les environs immédiats de l'Institut d'Hessarak. La prospection entreprise par BALTAZARD a, dès maintenant, révélé l'existence d'autres espèces, et confirmé, comme il a été dit plus haut, l'existence de représentants du genre *Microtus*.

En ce qui concerne le spirochète isolé par M. ROUSSELOT, à l'Institut d'Hessarak, du sang de *Tatera indica*, il n'est pas douteux qu'il appartienne à l'espèce *S. microti*.

Mon collaborateur R. MAGHAMI a constaté au cours des deux dernières années (recherches inédites) que 35 o/o des *Tatera* capturés dans notre région, sont infectés.

(*) Séance du 12 janvier 1949.

Le taux d'infection est plus grand encore chez les mérions (40,4 o/o), tandis qu'il n'est que de 14,8 o/o chez les hamsters, et inférieur à 12 o/o chez les autres rongeurs (*Nesokia*, *Mus*, *Microtus*).

Les nombreuses souches isolées tant à l'Institut d'Hessarak par R. MAGHAMI, qu'à l'Institut Pasteur de l'Iran, présentent les caractères essentiels de *S. microti*, qui se retrouvent d'ailleurs dans la souche que M. ROUSSELOT a rapportée et étudiée à Paris.

Quant à l'identification de *S. microti* à *S. duttoni* ou à d'autres espèces des rongeurs sauvages, elle ne constitue qu'un cas particulier de la systématique des spirochètes, qui a d'ailleurs été discuté ici-même, avec pertinence, par BALTAZARD, BAHMANYAR et MOFODI (4).

Dans son travail de 1946, A. RAFYI n'a pas abordé cet aspect de la question, et a eu soin de préciser qu'en proposant le nom spécifique *S. microti*, il entendait seulement distinguer ce spirochète des autres types, identifiés en Iran, à savoir : *S. persica* (5) et *S. recurrentis*.

Institut d'état des sérums et vaccins. Hessarak. Iran.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ROUSSELOT (R.) et DUVOLON-RAFIN. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 458.
- (2) ROUSSELOT (R.). — *Arch. Inst. Hessarak*, 1947, fasc. 5, 62.
- (3) RAFYI (A.). — *Arch. Inst. Hessarak*, 1946, fasc. 4, 49; et *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, 40, 149.
- (4) BALTAZARD (M.), BAHMANYAR (M.) et MOFODI (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 141.
- (5) DELPY (L. P.) et RAFYI (A.). — *Annales de Paras.*, 1939, 17, 45.

LA TRICHOMONOSE VAGINALE

Par O. JIROVEC et R. PETER (*)

Nous résumons, dans cette note, les résultats de dix années d'observations sur la biologie, la pathogénité, l'épidémiologie et la chimiothérapie de l'infection causée par le flagellé *Trichomonas vaginalis*. Il y a concordance entre nos constatations et celles des chercheurs américains, travaillant indépendamment sur la même question (1).

Il est certain que *Trichomonas vaginalis* constitue une espèce

(*) Séance du 12 mai 1948.

bien distincte, vivant uniquement dans le système urogénital de la femme, plus rarement dans celui de l'homme, et est distincte des trichomonadines buccales et intestinales et des espèces parasites des animaux. Morphologiquement, *T. vaginalis* est reconnaissable à sa taille (20-30 μ), ses quatre flagellés et une courte membrane ondulante, dont l'extrémité est liée à la base du flagellé par une fibrille bien visible. Pour le diagnostic et l'étude, la meilleure coloration est celle de Giemsa après fixation à l'alcool méthylique ou, mieux encore, les vapeurs d'acide osmique. La méthode de Gram ne se prête pas du tout à l'étude des trichomonadines. Pour la culture, le milieu qui nous a satisfait le plus est le bouillon sérique à 10 o/o, au pH de 6-6,5, additionné de 0,1 o/o de maltose et de 300-500 unités de pénicilline par centimètre cube de milieu. Nous ensemençons avec l'anse ou mieux avec un tampon d'ouate et conservons les tubes à 37° C. Nous contrôlons après 3 jours. Après quelques passages au bouillon sérique additionné de pénicilline, les cultures sont débarrassées des bactéries ; elles restent en vie jusqu'à 14 jours. *Trichomonas vaginalis* se trouve chez environ 30 à 40 o/o des femmes fréquentant les consultations du gynécologue et chez 50 o/o et plus des femmes allant voir le vénérologue, en Tchécoslovaquie. Sur 100 « flueurs », 40 à 60 sont trichomonadiennes, seulement 20 gonorrhéiques, 5 à 10 causées par des mycoses vaginales, le reste étant constitué par des « flueurs » d'origine bactériennes. Les trichomonoses se limitent généralement aux femmes vivant une vie sexuelle active. Nous avons montré que les flagellés ne vivent pas dans les organes génitaux des enfants. C'est seulement chez des nouveau-nés, peu de temps après la naissance, lorsqu'ils se trouvent encore sous l'influence des hormones folliculaires maternels, au moment de la crise dite des nouveau-nés que nous avons trouvé des trichomonades dans quelques rares cas. Les nourrissons s'infectent à partir de leurs mères ou bien pendant l'accouchement, ou bien après, de façon non-sexuelle, bien entendu. Ce n'est qu'au début de la puberté, c'est-à-dire à partir de 12 ans environ, que les trichomonades trouvent des conditions favorables pour s'installer, peut-être par une glyco-génisation de l'épithélium vaginal sous l'influence des hormones folliculaires. En ce qui concerne les jeunes filles, avec un système génital virginal, les infections sont rares ; cependant, pendant 7 années, nous avons trouvé environ 60 vierges infectées parmi les sujets de l'*ambulatorium* de gynécologie infantine de Prague. Dès que la vie sexuelle débute, le pourcentage d'infections augmente rapidement pour atteindre son maximum entre 20 et 40 ans.

La transmission des trichomonades dépend de leurs propriétés biologiques. Nos propres recherches ainsi que des travaux étran-

gers confirment que les trichomonades vaginales ne forment pas des kystes. Ce sont des organismes très peu résistants envers les facteurs extérieurs, ne supportant pas le dessèchement et périssant rapidement en dehors du milieu vaginal ; l'eau ordinaire les tue en 30 à 40 minutes, au plus tard, ils restent en vie dans l'urine diluée pendant 24 heures.

La source principale de l'infection paraît être l'acte sexuel, l'homme servant ici de transmetteur, en général sans présenter lui-même les signes d'une maladie (on connaît un grand nombre de cas où les trichomonades se présentent dans le système urogénital de l'homme sans être accompagnés de symptômes cliniques) plus rarement accompagnés d'inflammations de l'urèthre.

L'infection peut évidemment se produire aussi par des voies non-sexuelles, par exemple dans les cabinets d'aisance, par le linge de corps, les maillots de bain, les ustensiles de toilette, etc..., à condition que la sécrétion vaginale contenant les trichomonades soit transmise très rapidement, et sans intermédiaire, car les trichomonades ne résistent que très peu de temps en dehors de l'organisme humain. De cette manière, nous nous expliquons les très rares infections trichomonadiennes chez les enfants, les vierges et les femmes, chez lesquelles une infection par la voie sexuelle est impossible. Il semble que l'infection par les bains doive être exclue car l'eau détruit les trichomonades très rapidement.

Les *symptômes cliniques* de la trichomonose sont les suivants quelques jours après l'infection, acquise en général par la voie sexuelle, une quantité plus ou moins grande de Trichomonades se montre dans les sécrétions vaginales, en même temps le nombre des leucocytes y augmente considérablement. Les cellules épithéliales diminuent rapidement dans les sécrétions, le lactobacille de DOEDERLEIN plus lentement, et d'autres bactéries apparaissent (1^{er} stade de l'infestation). Dans les jours suivants (2^e stade de l'infestation) le nombre des Trichomonas augmente rapidement et nous trouvons dans les frottis vaginaux, pour un grossissement de 1.000 diamètres, de 5 à 10 trichomonades par champ ; les leucocytes peuvent diminuer légèrement, tandis que la flore bactérienne s'intensifie ; celle-ci se compose alors surtout de bâtonnets gram-négatifs et de coques pyogènes gram-positifs. A ce stade qui correspond à l'acmé de l'infestation la « fleur » est très liquide, de couleur jaunâtre ou verdâtre, parfois blanchâtre, d'une odeur douceâtre putride. Un enduit crémeux remplit chaque fente et fissure de la muqueuse vaginale la couvrant, entourant les aspérités cuticulaires n'épargnant ni le méat, ni les orifices de SKEEN, ni les orifices des glandes vestibulaires ; il atteint même le clitoris. Dans les cas passant à l'état chronique, un *colpitis granularis* et des condylomes ne sont pas rares. La muqueuse vaginale est œdéma-

tiée, et suppure ; elle est fragile et saigne facilement. La sécrétion est abondante, brûlante ; elle s'écoule abondamment. Cet état peut durer quelques semaines, mais aussi des mois. Parfois, la sensibilité de la muqueuse irritée à l'entrée du vagin rend le contact sexuel douloureux et pénible. Après un temps plus ou moins long, les symptômes peuvent s'atténuer et la maladie passe à l'état chronique, pouvant durer des années. La quantité de la sécrétion diminue, les trichomonas et leucocytes sont moins nombreux, les épithéliales augmentent, mais la flore primitive persiste. La sécrétion perd son caractère purulent, devient plus crémeuse. Cet état chronique peut prendre *un caractère latent*. La sécrétion vaginale présente un aspect presque normal et les trichomonas ne peuvent être décelés que par la culture.

La thérapie de la trichomonose vaginale demande beaucoup de patience aussi bien du côté du médecin que de celui de la malade. Bien que les flagellés soient très peu résistants et que l'eau ordinaire les tue dans les 30 à 40 minutes, ils trouvent, dans les plis de la muqueuse, des abris dans lesquelles les antiseptiques ne pénètrent que difficilement. Pour ces raisons, les simples lavages au sublimé 1/2.000 par exemple, sont le plus souvent pas inefficaces. Les moyens simplement bactéricides ou bactériostatiques (sulfonamides, pénicilline), n'ont pas d'action directe sur les trichomonades. Les médications agissant sur les trichomonades (préparations arséniques ou iodo-quinoléiques) éliminent bien les flagellés mais n'atteignent pas les bactéries pyogènes associées et ne guérissent généralement pas la vaginite. Aussi utilisons-nous une thérapeutique combinée, associant un composé bactéricide ou bactériostatique (sulfonamide) et un composé trichomonocide (carbarson), ainsi qu'un composé mycocide (acide borique) ; nous y ajoutons du lactose, aliment favorable au lactobacille élément utile. La médication combinée nous a permis dans plusieurs centaines de cas, par une thérapie de 2 à 3 mois (application locale 3 fois par semaine) de guérir définitivement 82 o/o de nos malades. Chez 10 o/o, il fallait continuer la thérapie pendant plusieurs mois encore avant d'arriver à des résultats durables. Chez 8 o/o, des sujets il y eut des récidives dans les 6 mois, qui obligèrent à reprendre le traitement.

(Institut de Parasitologie et Polyclinique de
l'Université Charles IV, Prague).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) RUB-TRUSSEL (R.). — *Trichomonas vaginalis* and *trichomoniasis*, 1947, Springfield. Ill. (U. S. A.).

RÉSULTATS ÉLOIGNÉS DU TRAITEMENT DE LA MALADIE
DU SOMMEIL A LA PÉRIODE LYMPHATICO-SANGUINE
PAR LA PENTAMIDINE ADMINISTRÉE
PAR LA VOIE INTRAVEINEUSE

Par J. CECCALDI, A. PELLISSIER et H. ARNOULT (*)

Première note :

Malades traités par dix injections de 2 mg./kg. chacune.

Les 21 malades faisant l'objet de cette note ont été traités à l'Institut Pasteur fin 1945 et début 1946 (**); ils ont reçu chaque jour, dix jours durant, une injection intraveineuse de Pentamidine, en solution au 1/100 dans de l'eau distillée, à raison de 2 mg./kg. avec dose maximum de 100 mg. en 1 seule injection.

Il a été injecté dans les cas extrêmes, au total, 450 mg. de Pentamidine pour le plus jeune de nos malades et 1000 mg. dans les cas d'adultes pesant au moins 50 kg. Des contrôles sanguin et lymphatique ont été pratiqués chez tous au cours du traitement puis à la fin de la médication et leur premier examen de fin de traitement avec contrôle du liquide céphalo-rachidien se situe de 1 mois à 45 jours après la fin de la cure.

Nous résumons pour chacun de ces malades les observations qu'il nous a été donné de faire et avons adopté pour la commodité de la rédaction les abréviations suivantes :

Gl = suc ganglionnaire; Sg = sang; G = réaction de Gaté.

Pst = Ponction sternale; Hem = hémoculture; L. C.-R. = formule du liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATIONS

Som... K... F. 4.383 (***). F. 35 ans, dépistage 19-11-45: Gl = + T; Sg = + T; G = O; L. C.-R. = 4-0,25-OT.

Contrôle après traitement 7-1-46: Sg = OT; Hem = OT; L. C.-R. = 2-0,25-OT.

Dernier contrôle 1-11-48: 51 kg. 700; Sg = OT; G = O; L. C.-R. = 0-0,22-OT.

Durée de l'observation 2 ans 11 mois 11 jours.

(*) Séance du 9 février 1949.

(**) E. TRINQUIER et H. ARNOULT, Premiers résultats obtenus avec la Pentamidine dans le traitement de la maladie du sommeil en A. E. F. *Bull. Soc. Path. Ex.*, t. 40, n° 9-10, 1947, p. 388 à 400.

(***) Ces numéros sont ceux du Fichier de l'Institut Pasteur Brazzaville.

KOUK... F. 4.392. G. 12 ans, dépistage 15-12-45 : Gl = + T ; Sg = + T ; Pst = + T ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 15-2-46 : Sg = OT ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Dernier contrôle 25-8-47 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 17-0,25-OT, est alors traité à la Tryparsamide avec de bons résultats qui se maintiennent depuis 9 mois.

Délai après lequel l'évolution est constatée : 1 an 6 mois et 10 jours.

M. POL... F. 4.394. F. 9 ans, dépistage 18-12-45 : Gl = + T ; Sg = + T ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 1-2-46 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Dernier contrôle 30-3-48 : Gl = OT ; Sg = OT ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Observation : 2 ans et 3 mois.

KOMB... F. 4.396. H. 26 ans, dépistage 19-12-45 : Gl = + T ; Sg. = + T ; Pst = + T ; G = + 10' ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Premier contrôle après traitement 1-2-46 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,26-OT

Dernier contrôle 14-6-48 : Sg = OT ; G = O ; L. C. R. = 1-0,22-OT.

Observation 2 ans, 5 mois, et 14 jours.

N'GB... F. 4.397. H. 27 ans, dépistage 20-12-45 : Gl = + T ; Sg = + T ; Pst = + T ; G = 10' ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Premier contrôle après traitement 18-2-46 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Dernier contrôle 12-11-48 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 7-0,25-OT.

Observation 2 ans, 10 mois, 22 jours.

LOUF... F. 4.391. G. 16 ans, dépistage 20-12-45 : Gl et Sg = + T ; Pst = + T ; L. C.-R. = 3-0,22-OT.

Premier contrôle après traitement 18-2-46 : Sg et Gl = OT ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.

Dernier contrôle 2-7-48 : Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,22-OT.

Observation 2 ans ; 6 mois, 2 jours.

N'KOD... F. 4.411. G. 15 ans, dépistage 17-1-46 : 33 kg. 800 ; Gl = + T ; Sg = OT ; Pst = + T ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,22-OT.

Premier contrôle après traitement 11-3-46 : 34 kg. 200 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,18-OT.

Dernier contrôle 24-11-47 : 47 kg. ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Observation 1 an et 10 mois.

MIAK... F. 4.413. F. 34 ans. dépistage 21-1-46 : 46 kg. 250 ; Gl = + T ; Pst = + T ; Sg = + T ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Premier contrôle après traitement 4-3-46 : Poids 47 kg. ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,22-OT.

Nouveau contrôle 4-4-47 : 44 kg. 500 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 101-0,35-OT est traité à la Tryparsamide avec de bons résultats qui se maintiennent après 1 an d'observation.

Délai au bout duquel l'évolution a été constatée = 13 mois.

MAK... F. 4.414. F. 25 ans, dépistage 21-1-46 : 46 kg. 950 ; Gl = + T ; Sg = OT ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Premier contrôle après traitement 8-3-46 : 46 kg. 700 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Dernier contrôle 22-6-47 : 47 kg. 800 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Observation : 1 an, 4 mois, 2 jours.

MIAB... F. 4 416. F. 28 ans, dépistage 21-1-46 : Poids 41 kg. 800 ; Gl = + T ; Sg = OT ; Pst = + T ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 11-3-46 : 41 kg. 900 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Dernier contrôle 9-4-48 : 42 kg. 300 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20 OT.

Observation 2 ans et 2 mois.

N'DOULOU... F. 4 417. F. 23 ans, dépistage 23-1-46 : 53 kg. 150 ; Gl = + T ; Sg = + T ; Pst = OT ; Hem = O ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Premier contrôle après traitement 8-3-46 : 51 kg. 700 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Dernier contrôle 24-5-47 : 55 kg. 800 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 20-0,40-OT.

Traité Tryparsamide et disparue en cours de traitement.

Délai au bout duquel l'évolution a été constatée : 1 an, 2 mois, 16 jours.

OKANDZ... F. 4 434. G. 17 ans, dépistage 26-2-46 : 44 kg. 450 ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = + 10' ; Pst = + t ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 22-4-46 : 43 kg. 600 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 5-0,18-OT.

Dernier contrôle 13-9-48 : 54 kg. 900 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Observation 2 ans et 6 mois.

LESSEB... F. 4 451. F. 28 ans, dépistage 18-3-46 : 45 kg. 600 ; Gl = OT ; Sg = + T ; G = + 5' ; Pst = OT ; Hem = O ; L. C.-R. = 5 0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 3-5-46 : 46 kg. 600 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Dernier contrôle après traitement 12-7-48 : 48 kg. 800 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Observation 2 ans 3 mois et 12 jours.

N'TSICK. . F. 4 453. H. 25 ans, dépistage 21-3-46 : 50 kg. 700 ; Gl = + T ; Sg = OT ; G = + 5' ; L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Premier contrôle après traitement 10-5-46 : 50 kg. 500 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,22-OT.

Dernier contrôle 2-7-47 : 56 kg. 100 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Observation 1 an et 3 mois.

N ZOUMB .. F. 4 455. H. 37 ans, dépistage 22-3-46 : 63 kg. 700 ; Gl = + T ; Sg = OT ; G = O ; Pst = OT ; L. C.-R. = 2-0,24-OT.

Premier contrôle après traitement 4-5-46 : Sg = OT ; G = O ; PL non faite.

Nouveau contrôle 29-8-46 : 67 kg. ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 16-0,25-OT.

Traité à la tryparsamide et revu après 3 mois de repos.

La ponction lombaire donnait encore L. C.-R. = 76-0,44-OT.

Délai après lequel l'évolution a été constatée 3 mois 25 jours.

FILAKEM... F. 4 461. G. 13 ans, dépistage 29-3-46 : 35 kg. 700 ; Gl = + T ; Sg = OT ; Pst = OT ; G = O ; L. C.-R. = 4-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 27-5-46 : 36 kg. 300 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.

Dernier contrôle après traitement 11-7-47 : 41 kg. 300 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,20-OT.

Observation 1 an et 3 mois.

MASSAMB... F. 4.469. G. 10 ans, dépistage 11-4-46 : 31 kg. 800 ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = O ; Pst = OT ; L. C.-R. = 2-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 3-6-46 : 33 kg. 450 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,18-OT.

Dernier contrôle 13-12-48 : 44 kg. 850 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Observation 2 ans 8 mois.

OUMB... F. 4.478. F. 35 ans, dépistage 14-4-46 : 41 kg. ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = O ; L. C.-R. = 3-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 14-6-46 : 41 kg. 750 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Dernier contrôle 6-8-48 : 43 kg. ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. 1-0,22-OT.

Observation 2 ans 3 mois 13 jours.

MASSENG... F. 4.480. G. 12 ans, dépistage 14-4-46 : 28 kg. 300 ; Gl = + T ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 5-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 14-6-48 : 28 kg. ; Sg = OT ; L. C.-R. = 2-0,20-OT.

Dernier contrôle 13-9-48 : 33 kg. 600 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,22-OT.

Observation 2 ans 4 mois 11 jours.

MASSAMB... F. 4.481. H. 35 ans, dépistage 14-4-46 : 47 kg. 900 ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,18-OT.

Premier contrôle après traitement 3-6-46 : 49 kg. 400 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Dernier contrôle 8-3-48 : 48 kg. 900 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 0-0,18-OT.

Observation 23 mois.

TAMBEK... F. 4.482. F. 11 ans, dépistage 14-4-46 : 24 kg. 450 ; Gl = + T ; Sg = + T ; G = O ; L. C.-R. = 2-0,20-OT.

Premier contrôle après traitement 14-6-46 : 24 kg. 200 ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Dernier contrôle 24-2-47 : 27 kg. ; Sg = OT ; G = O ; L. C.-R. = 5-0,20-OT.

Observation 9 mois 20 jours.

Ces malades ont été suivis durant des délais qui, pour plus de la moitié d'entre eux, atteignent deux ans et demi ; ils sont de 2 ans 11 mois 11 jours pour le malade F. 4.383 suivi le plus longtemps et de 9 mois 20 jours dans le cas du malade F. 4.482.

Tous ont été soumis à des contrôles sanguins relativement fréquents et plusieurs ponctions lombaires ont été faites dans chaque cas ; autrement dit, nous avons été placés dans les meilleures conditions possibles pour surprendre dans chaque cas particulier une rechute sanguine éventuelle ou une évolution nerveuse.

Dans de telles conditions privilégiées, rarement réalisées en dehors de formations fixes spécialisées, nous n'avons jamais pu déceler, dans aucun des cas, de trypanosomes dans la circulation périphérique ; par contre 4 de nos malades ont passé en période nerveuse.

Ces évolutions ont été surprises dans des délais variables après le premier contrôle de fin de traitement et compris entre 3 mois et 25 jours (malade F. 4.455) et 18 mois et 10 jours (malade F. 4.392).

CONCLUSIONS

Nous avons traité par une seule série de 10 injections intraveineuses de Pentamidine à raison d'une injection par jour de 2 mg./kg. avec dose quotidienne maximum de 100 mg., 21 malades atteints de trypanosomiase à la période lymphatico-sanguine.

Parmi ces malades observés de 9 mois 20 jours à 2 ans 11 mois 11 jours, 19,04 0/0 d'entre eux ont évolué et passé en période nerveuse.

Institut Pasteur de Brazzaville.

TRAITEMENT CURATIF DU PALUDISME A *PL. MALARIAE* PAR LE CHLORIGUANE (CHLORHYDRATE N-1-P-CHLOROPHÉNYL-N-5-ISOPROPYL DIGUANIDE) (*)

Par J. SCHNEIDER et D. MÉCHALI (**)

Au cours d'une étude de l'activité comparée de quatre nouveaux antipaludiques de synthèse, nous avons eu l'impression que la chlorophényl isopropyl diguanide (3.359 R. P.) était un médicament moins « polyvalent » que la quinine, la quinacrine ou la nivaquine (1).

En effet, si les résultats obtenus avec ce corps dans le traitement du paludisme à *Pl. falciparum* étaient excellents, l'action sur le paludisme à *Pl. vivax* était inférieure à celle de la nivaquine, et surtout, les quatre premiers cas de paludisme à *Pl. malariae* que nous avons rencontrés avaient été particulièrement résistants (2).

D'autres observations sont venues s'ajouter à celles-ci. Nous les résumons dans le tableau ci-après (les doses de médicament sont

(*) Le nom de « Paludrine » a été déposé pour ce corps par l'I. C. I. En France, nom générique « Chloriguane ».

(**) Séance du 13 avril 1949.

exprimées en base. Dans les colonnes « jours d'infestation parasitaire », la mention « plus de x jours » signifie que le malade n'avait pu être observé plus longtemps, son sang contenant encore des parasites à son départ). Le traitement a été poursuivi dans tous les cas jusqu'à disparition des parasites du sang circulant.

Numéro de l'observation	Dose journalière en g.	Durée de l'état fébrile	Jours d'infestation parasitaire (formes asexuées)	Jours d'infestation parasitaire (formes sexuées)
1	0,30	non fébrile	plus de 6 jours	plus de 6 jours
2	0,30	» »	9,5 jours	9,5 jours
3	0,30	» »	6,5 jours	plus de 9 jours
4	0,60	» »	6 jours	10 jours
5	0,60	1 jour	plus de 6,5 jours	plus de 6,5 jours
6	0,60	6 jours	8,5 jours	8,5 jours
7	0,60	2 jours	5,5 jours	plus de 9,5 jours
8	0,60	2 jours	6,5 jours	7,5 jours
9	0,60	3 jours	plus de 7 jours	plus de 7 jours
10	0,60	2 jours	plus de 9,5 jours	plus de 9,5 jours
11	1	non fébrile	10,5 jours	7,5 jours
12	1	4 jours	11,5 jours	6,5 jours
13	1	4 jours	8 jours	7 jours

Trois malades ont été traités avec 0 g. 30 de médicament par jour. Aucun n'était fébrile. Dans le sang circulant les formes parasitaires asexuées n'ont disparu qu'après 7,66 jours de traitement en moyenne, les formes sexuées après 8,83 jours.

Sept malades ont été traités avec une dose journalière de 0 g. 60. Six d'entre eux étaient fébriles. La température est revenue à la normale après 2,66 jours de traitement en moyenne. Dans le sang circulant les formes parasitaires asexuées ont disparu après 7,5 jours de traitement en moyenne, les formes sexuées après 8,92 jours.

Trois malades ont été traités avec une dose journalière de 1 g. Deux d'entre eux étaient fébriles; dans ces deux cas la température est redevenue normale après 4 jours de traitement. Dans le sang circulant les formes parasitaires asexuées ont disparu après 10 jours de traitement en moyenne et les formes sexuées après 7 jours de traitement en moyenne.

Les résultats obtenus avec 0 g. 30 *pro die*, 0 g. 60 *pro die* et 1 g. *pro die* sont donc absolument superposables.

Nous avons pensé qu'il s'agissait peut-être d'une lenteur d'action du médicament sans rapport avec la dose totale du produit et que des résultats analogues pouvaient être obtenus en réduisant la durée du traitement. Nous avons pu prendre une observation dans ce sens :

OBSERVATION 14. — Le malade reçut 0 g. 60 de chlorophényl-isopropyl diguanide par jour pendant 3 jours. La température revint à la normale 5 jours après le début du traitement. Les parasites ne disparurent du sang circulant que 18 jours après le début du traitement : il semble donc qu'il y a intérêt à poursuivre le traitement jusqu'à disparition des parasites, comme nous l'avons fait dans les 13 autres cas.

*
* *

Nous n'avons pas la prétention de tirer des conclusions définitives de ces 14 observations.

Cependant, il est un fait que nous tenons à souligner : dans tous les cas de paludisme à *Pl. malariae* que nous avons eu l'occasion de traiter avec le Chloriguane (chlorhydrate N-1-*p*-chlorophényl-N-5-isopropyl diguanide), les résultats ont été superposables.

L'action de ce médicament est beaucoup plus lente que celle obtenue avec tous les autres antipaludiques, en particulier avec la Nivaquine qui, à la dose de 0 g. 30 par jour fait disparaître les parasites de *Pl. malariae* dans un délai constamment inférieur à 4 jours (aussi bien formes sexuées qu'asexuées).

C'est, à notre connaissance, le premier médicament antipaludique pour lequel on ait signalé une inégalité d'activité vis-à-vis des diverses espèces plasmodiales.

(Travail effectué au Service antipaludique du Maroc).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SCHNEIDER (J.) et MÉCHALI (D.). — Traitement curatif du paludisme. Etude de l'activité comparée de quatre nouveaux dérivés synthétiques. *Bul. Société de Pathologie Exotique*, 1948, t. 41, n° 3-4, p. 274 à 282.
- (2) SCHNEIDER (J.) et MÉCHALI (D.). — Quatre observations de paludisme à *Pl. malariae* traitées par le chlorhydrate de N1-*p*-chlorophényl-N5-isopropyl diguanide (3.35g R. P.). *Maroc Médical*, juin 1948, p. 271.

Discussion.

M. R. DESCHIENS. — A l'occasion de la communication relative à l'action antipaludique du 3.35g R. P. dans les infections à *P. malariae*, présentée par MM. SCHNEIDER et MÉCHALI, nous appelons l'attention sur l'intérêt que peuvent offrir sur le plan expérimental et éventuellement thérapeutique, les antagonistes de l'acide pantothénique dans le paludisme.

S. BRACKETT, E. WALETZKI et M. BAKER ont montré (*Jl. Parasit.*,

1946, 32, 453) que des poulets carencés en acide pantothénique inoculés avec des schizontes de *Plasmodium gallinaceum* présentaient un paludisme beaucoup moins sévère que celui des poulets témoins, et que la phase sanguine de la maladie pouvait ne pas apparaître chez les animaux traités.

Ces faits ont suggéré aux auteurs l'idée que l'acide pantothénique serait nécessaire à la manifestation de la phase sanguine du paludisme de la poule. L'inoculation de sporozoïtes permet l'évolution du paludisme sur terrain carencé en acide pantothénique, soit que les formes exo-erythrocytaires ne requièrent pas cette vitamine pour se développer, soit qu'elles la rencontrent en quantité suffisante dans les tissus.

En outre certains dérivés synthétiques de l'acide pantothénique, en particulier le pantoyltauramido-4-chlorobenzène inhiberaient l'action de la vitamine et limiteraient l'évolution de la phase sanguine de *P. gallinaceum*.

On sait d'autre part que l'acide pantothénique favorise la croissance du bacille tuberculeux et que l'acide para-amino salicylique et l'acide salicylique, en particulier, se montrent sur ce point antagonistes de l'acide pantothénique en inhibant la croissance du bacille de Koch (Cf. A. Lutz, *Ann. I. P.*, 1949, 76, 150).

Nous avons recherché avec notre collègue F. PICK, l'action des sels de l'acide para-amino-salicylique et de l'acide salicylique sur l'évolution du paludisme expérimental de la poule à *P. gallinaceum* et nous avons observé, singulièrement, que l'acide para-amino salicylique administré à la dose de 0 g. 50 par kilogramme de poids et par jour, par la voie sous-cutanée ou par la voie intrapéritonéale, exerce une action empêchante sur le développement de la phase sanguine du parasite, par rapport aux animaux témoins.

Ainsi que vous la montre la courbe que nous projetons, la numération des parasites dans le sang chez les animaux traités (8 animaux) pour 50 champs, ne dépasse pas 177 Schizontes, alors que chez les témoins (5 témoins), la numération pour 50 champs indique 925 Schizontes, soit 5 fois plus environ.

En outre la durée de l'infection fruste réalisée chez les sujets traités est de 6 jours alors que la durée de l'infection grave, habituelle chez les témoins est de 12 jours et demi.

L'acide para-amino-salicylique paraît donc se comporter dans le paludisme à *P. gallinaceum* comme un antagoniste de l'acide pantothénique, ou en tout cas comme un modificateur du terrain paludéen. Le procédé de fortune consistant à traiter les paludéens par le salicylate de soude, à défaut de quinine ou d'antipaludiques de synthèse, procédé qui a été utilisé par certains médecins hollandais, n'est peut-être pas entièrement dépourvu d'efficacité.

M. PLOYÉ. — En 1940, par suite du manque de quinine, FARIA traita avec un certain succès, en Afrique portugaise, le paludisme aigu par des injections intraveineuses d'eau distillée. Quant à la paludrine, des observations récentes ont mis en valeur la résistance acquise à son égard par certaines souches de *Plasmodium*, notamment dans l'Ouest-Africain. En réalité, deux questions dominent le traitement du paludisme : 1° celle des accès pernicioeux, 2° celle des rechutes. Or, dans l'accès pernicioeux, alors qu'il faut frapper vite et fort, M. SCHNEIDER convient, et c'est l'avis des experts de l'O.M.S., que c'est la quinine qu'il y a lieu d'employer. Quant aux rechutes, de nombreuses expériences démontrent que la médication qui les prévient le mieux est l'association de la quinine avec une des 8-aminoquinolines : plasmoguinine, pentaquine ou iso-pentaquine.

M. J. SCHNEIDER. — J'ai toujours dit que pour le traitement d'attaque de l'accès pernicioeux, la quinine intraveineuse permettait de gagner quelques heures. Par contre, en ce qui concerne la prévention des rechutes, je ne suis pas de l'avis de M. PLOYÉ : l'association de la Rodopréguine à la Præguine (Prémaline) ou son association à la Nivaquine (Prémaline N.) donne, à mon avis, de bien meilleurs résultats que l'association quinine-8-aminoquinoléine.

EMPLOI DE LA PENTAMIDINE PAR VOIE INTRAVEINEUSE EN TRYPANOSOMIASE HUMAINE DANS LES CAS DE RECHUTES SANGUINES

Par J. CECALDI, H. ARNOULT (*)

TRINQUIER et ARNOULT (1) procédant à l'Institut Pasteur aux premiers essais de traitement de la maladie du sommeil en A. E. F. par la Pentamidine avaient traité 4 malades qui faisaient des rechutes sanguines dans des délais variables après des traitements bien conduits à l'orsanine sodique et à la tryparsamide et dont le liquide céphalo-rachidien était normal.

Parmi ces malades, trois se sont soumis à des contrôles réguliers et les délais de leur observation sont maintenant suffisants pour que les résultats de la médication puissent être interprétés. Ce sont leurs observations que nous rapportons.

(*) Séance du 9 mars 1949.

OBSERVATION I. — KOS... MAB... F. 4.089, homme de 26 ans, est adressé le 16-2-1945 par le Groupe Sanitaire Mobile n° 1, son examen au dépistage est le suivant :

16-2-45 : poids 52 kg. 200, suc ganglionnaire + T, sang = + T, L. C.-R. = 8-0,25-OT.

Il reçoit entre le 16-2 et le 4-5-45 par injections hebdomadaires, à doses normales, 2 g. 20 d'orsanine sodique en 2 injections et 18 g. 80 de tryparsamide en dix, le contrôle de fin de traitement s'établit ainsi :

11-5-45 : 51 kg. 200, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,23-OT.

Au contrôle suivant on obtient :

25-1-46 : 51 kg. 600, 3/C = + T, GE = + T, G₁ = + T, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

L'intéressé est alors traité par 10 injections de Pentamidine par voie intraveineuse, injections journalières, les 2 premières faites à raison de 1m³ de Pentamidine par kilogramme de poids du malade les 8 suivantes à 2 mg./kg., et il reçoit ainsi, au total, 960 mg. du produit entre le 26-1-46 et le 5-2-46.

Les contrôles de fin de traitement et ultérieurs s'établissent de la façon suivante :

6-2-46 : 51 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O.

22-3-46 : 51 kg. 650, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

28-6-46 : 54 kg. 600, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,25 OT.

11-10-46 : 53 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,25-OT.

24-1-47 : 51 kg. 600, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 6-0,25-OT.

8-9 47 : 52 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,25-OT.

12-3-48 : 52 kg. 700, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

5-2-49 : 50 kg., 3/C = OT, Pst = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,20-OT (sang) délais d'observation : 3 ans.

OBSERVATION II. — MOUSS... F. 4.227, F., 27 ans est reconnue trypanosomée par le Groupe Sanitaire Mobile n° 1 ; son examen au dépistage est le suivant :

3-5-45 : 35 kg. 550, G₁ = + T, 3/C = OT, L. C.-R. = 3-0,18-OT.

Elle reçoit 14 gr. d'orsanine sodique entre le 5-5 et 23-7-45 en 11 injections hebdomadaires, la 12^e n'ayant pu être faite en raison de troubles (vomissements et diarrhée) apparus à la 11^e semaine du traitement. Le contrôle en fin de traitement s'établit ainsi :

30-7-45 : 35 kg. 200, 3/C = OT, GE = OT, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Nouveau contrôle le 14-12-45 : 3/C = + T, GE = + T, Pst = OT, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

La malade est alors traitée à la Pentamidine et reçoit chaque jour, 10 jours durant, du 21-12 au 30-12-45, 70 mg. du produit par voie intraveineuse soit 2 mg./kg.

Le contrôle de fin de traitement et les suivants donnent :

2-1-46 : 27 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

25-10-46 : 34 kg. 100, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,18-OT.

21-2-47 : 34 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,22-OT.

Délais d'observation : 1 an, 1 mois, 21 jours.

OBSERVATION III. — KENG... BEMB... F. 4.258, femme, 30 ans est reconnue trypanosomée par le Groupe Sanitaire Mobile n° 1, son dépistage donne :

19-5-45 : 49 kg. 300, suc ganglionnaire + T, 3/C = + T, GE = + T, L. C.-R. = 11-0,45-OT.

Elle est traitée par attaque à l'orsanine sodique suivie de tryparsamide et reçoit entre le 22-5 et le 6-8-45, 2 g. 20 d'orsanine sodique en 2 injections et 18 g. 80 de tryparsamide en 10 injections au total 12 injections hebdomadaires, le contrôle de fin de traitement donne :

13-8-45 : 51 kg. 200, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,38-OT.

Le contrôle suivant décèle à nouveau des trypanosomes dans la circulation périphérique et donne :

26-11-45 : 48 kg. 550, 3/C = + T, GE = + T, L. C.-R. = 6-0,22-OT.

Le traitement à la Pentamidine est alors institué et la malade dont le poids se situe autour de 48 kg. 800 reçoit 90 mg. de Pentamidine intraveineuse chaque jour, du 3-12 au 12-12-45 soit au total 900 mg. du produit.

Les contrôles pratiqués à la fin du traitement et dans la suite donnent les résultats suivants :

14-12-45 : 3/C = OT, GE = OT.

18-4-46 : 48 kg. 700, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT,

15-4-46 : 50 kg. 200, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,30-OT (sang).

12-8-46 : 50 kg. 350, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,22-OT.

2-12-46 : 47 kg. 600, 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,26-OT.

2-6-47 : 50 kg., 3/C = OT, GE = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,25-OT.

7-6-48 : 52 kg. 800, 3/C = OT, GE = OT (la malade se trouve au 4^e mois de sa grossesse).

11-2-49 : 48 kg. 700, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Délais observation : 3 ans, 2 mois.

Les malades des observations I et III se trouvaient respectivement aux stades de réaction méningée et de méningo-encéphalite. Ils ont été soumis à une médication classique par attaque à l'orsanine sodique (2 injections) suivie de tryparsamide (10 injections) afin de réduire d'une part les parasites observés dans la lymphe et dans la circulation périphérique et de modifier heureusement, d'autre part, les altérations notées au niveau du L. C.-R.

Les doses d'orsanine sodique et de tryparsamide ont été normales et le traitement conduit rationnellement.

Mais si les résultats escomptés sont obtenus au niveau du L. C.-R. il se trouve par contre que les parasites sont encore décelés dans le sang 8 mois et 21 jours après la fin du traitement d'attaque pour l'un (obs. I) et 3 mois et 20 jours chez l'autre (obs. III).

Ces résultats rentrent à notre avis dans le lot des échecs enre-

gistrés à ces périodes de la maladie avec une telle médication et il est logique de supposer qu'une nouvelle cure classique arsenicale par orsanine sodique seule, excellent trypanocide, à doses progressives, normales, répétées, aurait pu stériliser définitivement nos deux malades.

Nous ne pouvons ainsi retenir dans ces cas la notion d'arséno-résistance.

Les traitements appliqués s'apparentent à ceux institués chez de nouveaux trypanosomés de la période lymphatico-sanguine, suivant des modalités que nous avons fait connaître dans une note antérieure (2), et les bons résultats constatés après des délais d'observation de 3 ans et de 3 ans 2 mois n'ont rien de surprenants.

Plus intéressant est le malade de l'observation II. Il s'agit ici d'un sujet dépisté à la période lymphatico-sanguine et traité *énergiquement* à l'époque par le meilleur de nos trypanocides : l'orsanine sodique.

La posologie, le rythme des injections et leur nombre font que 3 cg. 75/kg. (1 g. 30 pour 35 kg.) du produit au lieu des 3 cg./kg. généralement conseillés ont été administrés dès la 5^e semaine du traitement ; cette dose a d'ailleurs été répétée 7 fois, la 8^e injection n'ayant pu se faire en raison de l'apparition de troubles indiquant que l'on était près de la dose toxique.

Autrement dit, ce traitement, au cours duquel 0 gr. 39/kg. d'orsanine sodique ont été injectés, au total, en 11 injections hebdomadaires, *est un traitement énergique* et l'on peut supposer sans crainte de se tromper que les trypanosomes décelés à nouveau dans le sang du malade 4 mois et 21 jours après la fin d'une telle médication auraient certainement résisté à une autre cure arsenicale puisque le pouvoir trypanocide des autres arsenicaux est inférieur à celui de l'arsénical déjà employé.

Aussi, compte tenu de ce qu'il est rare d'observer des rechutes sanguines à ce stade de l'affection avec une dose totale de 0 g. 35 du produit par kilogramme de poids du malade (3) et sous la réserve d'une modification favorable du terrain qui aurait permis à l'intéressé d'utiliser, à une autre date, au mieux de ces intérêts, le même produit injecté une seconde fois, il est logique de penser qu'une nouvelle cure d'orsanine sodique n'aurait pas donné de meilleurs résultats ; la notion d'arséno-résistance vraie s'impose dans ce cas tout en regrettant certes, que des recherches sur l'arséno-résistance du parasite suivant la méthode de VAN HOOFF, qui auraient apporté la preuve indiscutable de cette arséno-résistance du trypanosome en cause, n'aient pu être faites.

Les résultats de la médication chez ce malade dont les délais

d'observation sont de plus de 13 mois prouvent ainsi que, dans ces limites, la Pentamidine administrée par voie intraveineuse est également efficace dans les cas de trypanosomiase arséno-résistante à la phase lymphatico-sanguine.

CONCLUSIONS

Nous avons traité par la Pentamidine administrée par voie intraveineuse suivant des modalités que nous avons déjà indiquées 3 malades faisant l'objet de rechutes sanguines.

L'efficacité d'un tel traitement se trouve établie par des délais d'observation qui sont de 3 ans (obs. I) et 3 ans 2 mois (obs. III) et qui permettent de conclure à la guérison de deux de nos malades.

Cette efficacité se vérifie aussi dans un cas de trypanosomiase arséno-résistante au stade lymphatico-sanguin dont les bons résultats se maintiennent depuis 1 an, 1 mois et 21 jours.

Institut Pasteur de Brazzaville.

BIBLIOGRAPHIE

1. TRINQUIER (E.) et ARNOULT (H.). — Premiers résultats obtenus avec la Pentamidine dans le traitement de la maladie du sommeil en A. E. F. *Bull. Soc. Patho-Exotique*, 40, nos 9 et 10, 1947, 388 à 400.
2. CECCALDI (J.), PELLISSIER (A.) et ARNOULT (H.). — Résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil à la période lymphatico-sanguine par la Pentamidine administrée par voie intraveineuse. 1^{re} note. Ce même *bulletin*, séance du 9 février 1949.
3. VAUCHEL (M.) et BOISSEAU (R.). — L'action du moranyl dans l'arséno-résistance de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Patho-Exotique*, XXIV, 1931, 374.

Discussion.

M. G. MURAZ. — Je ne crois pas inutile de rappeler qu'à l'une de nos dernières séances ont été exposés les résultats de traitements de trypanosomiase humaine, à la première période, par des injections intraveineuses de pentamidine.

Le pourcentage des évolutions méningées fut, chiffres à préciser, de 18 o/o en 13 mois. Je m'en étais étonné. Pourquoi, en usant d'une posologie insuffisante (2 mg. par kilogramme seulement, faute de quoi des troubles surviennent) aboutir à des résultats aussi

décevants, avec une voie d'introduction assez délicate pour le personnel infirmier, alors qu'en employant exclusivement la voie intramusculaire, à 5 (cinq) mg. par kilogramme, on obtient des stérilisations satisfaisantes ?

Ma remarque n'est pas tout à fait opposable aux observations de J. CECCALDI et H. ARNOULT, puisqu'ils se sont servis de la pentamidine chez des arséno-résistants en 2^e période. Mais n'auraient-ils pas pu enregistrer de meilleurs résultats que ceux qu'ils nous communiquent s'ils avaient usé tout bonnement de la voie intramusculaire qui permet une posologie de diamidine deux fois plus forte, 5 mg. ?

**PREMIERS ESSAIS DE PROPHYLAXIE COLLECTIVE
DU PALUDISME EN INDOCHINE MÉRIDIONALE
PAR LA NIVAQUINE B (RÉSQUINE) ET LA PALUDRINE (*)**

Par J. CANET (**)

(Résumé et conclusions).

De précédents essais de traitements curatifs du paludisme aigu par la Nivaquine C (3.038 R.P. ou Sontoquine) et B (3.377 R. P. ou Résosquine) ainsi que par la Paludrine, nous ont montré l'efficacité remarquable de ces deux synthétiques nouveaux pour l'Indochine, la Nivaquine étant toutefois très nettement plus active que la Paludrine.

En conséquence, dès novembre 1947, nous avons entrepris, à l'aide de ces deux produits, des essais à grande échelle, de prophylaxie collective du paludisme sur différents groupes (1.396 adultes et 252 enfants) d'ouvriers agricoles tonkinois séjournant depuis longtemps sur les grandes plantations d'hévéas de la région des terres-rouges du Nord-Cochinchine, caractérisée par une hyperendémie malarienne permanente.

Différents schémas de traitements préventifs ont été utilisés lors de ces expériences qui, au nombre de neuf, comportent :

Six traitements d'entretien d'emblée, à rythme hebdomadaire aux doses de 0 g. 20 ou 0 g. 30 par semaine, aussi bien pour la Paludrine que pour la Nivaquine.

(*) La « Paludrine » est une marque déposée par Imperial Chemical Industries Ltd (Manchester).

(**) Séance du 12 janvier 1949.

Trois cures d'attaque précédant un traitement d'entretien, aux doses de 0 g. 30 ou de 0 g. 50 par jour pendant 2 ou 3 jours.

Ces essais préventifs ont été contrôlés, avant, pendant et après chaque traitement :

— par des examens systématiques servant à établir pour chaque équipe, par la palpation de la rate et une prise de sang sur lame, les indices malarieux classiques : splénique, spléniométrique, plasmodique et gamétique.

— par l'enregistrement journalier de l'indisponibilité (dénombrement et hospitalisation des cas de paludisme confirmés).

L'interprétation des résultats ainsi obtenus nous a permis de mettre en évidence les points suivants :

Paludrine et Nivaquine possèdent l'une et l'autre une efficacité très marquée dans le traitement préventif collectif du paludisme : à dose égale cette efficacité semble, pour la Paludrine, sensiblement identique à celle de la Quinacrine ; elle est par contre nettement supérieure pour la Nivaquine.

Le mode d'action de ces deux synthétiques paraît toutefois analogue à celui de la Quinacrine.

A dose égale, l'efficacité de la Nivaquine est nettement supérieure à celle de la Paludrine, aussi bien en ce qui concerne les indices splénique, spléniométrique et plasmodique que sur l'indisponibilité pour paludisme. Nous avons montré précédemment qu'il en était de même au point de vue curatif.

Sur l'indice gamétique, aux doses prophylactiques, la Nivaquine et la Paludrine, médicaments schizonticides, n'ont aucune action directe.

La dose hebdomadaire de 0 g. 20 de Paludrine chez l'adulte, en une ou deux distributions, préconisée par les auteurs anglais, est incontestablement insuffisante en matière de prophylaxie collective dans les zones d'hyperendémie indochinoises. Nos essais prouvent que, dans ce cas, la dose optimale d'entretien, aussi bien pour la Paludrine que pour la Nivaquine, est de 0 g. 30 par semaine : à plus forte raison la posologie de 1 comp. de Paludrine tous les 7 jours, que ces mêmes auteurs supposent efficace dans la prévention de l'endémie à *pl. falciparum*, est-elle à nos yeux beaucoup trop faible lorsqu'il s'agit d'une population fortement impaludée et exposée à de fréquentes réinfections.

De même qu'avec les anciens synthétiques antimalariens, il y a avantage, lorsque le taux d'indisponibilité et les indices élevés indiquent une situation de grande endémie ou une violente poussée épidémique, à commencer le traitement préventif en décapitant cette poussée par une cure d'attaque, dont les résultats seront maintenus ensuite par une simple dose hebdomadaire d'entretien (0 g. 30).

A ce point de vue, nous retiendrons le rythme de traitement suivant :

— cure d'attaque : 0 g. 30 de Nivaquine par jour pendant 3 jours consécutifs, suivie de 0 g. 30 hebdomadaires, régulièrement le même jour.

Ce schéma peut être remplacé, dans les cas très graves où il est urgent de ramener à la normale les taux d'indisponibilité et les indices, par le suivant :

0 g. 50 de Nivaquine (ou de Paludrine) pendant 3 à 5 jours, suivis de 0 g. 50 une fois par semaine, puis 0 g. 30 dès que l'indisponibilité et les indices sont revenus à la normale.

Parmi les individus traités, adultes ou enfants, nous n'avons relevé, ni pour la Nivaquine, ni pour la Paludrine, le moindre symptôme d'intolérance, quelles que soient les doses d'attaque ou d'entretien étudiées : il convient d'insister particulièrement sur cette innocuité des nouveaux synthétiques qui confère à ceux-ci, encore plus qu'une efficacité supérieure (curative et prophylactique), un avantage très réel sur la Quinacrine. Cette qualité, à laquelle sont liées une importante marge de sécurité et une grande maniabilité, est primordiale pour des produits qui doivent pouvoir être largement diffusés dans les régions tropicales et, par suite, mis entre toutes les mains : on sait les inconvénients des anciens synthétiques à ce sujet.

Les traitements préventifs par Nivaquine ou Paludrine, quelles que soient leur intensité et leur forme (cure d'attaque ou d'entretien) n'ont qu'une action de faible durée en milieu d'hyperendémie : leur efficacité, si marquée soit-elle, n'est que momentanée et leur influence dans le temps ne dépasse guère 3 ou 4 semaines. En général, moins d'un mois après la suppression du traitement, indices et morbidité palustre augmentent de nouveau et atteignent rapidement les taux observés avant l'intervention médicamenteuse. Autrement dit, un mois au plus après la fin du traitement, il devient nécessaire de recourir à une nouvelle cure préventive : ce fait s'accorde entièrement avec ce que nous savons depuis 1935 de la prophylaxie sociale du paludisme en Indochine par la Quinacrine et la Prémaline.

Nous avons entrepris une nouvelle série d'expériences, actuellement en cours, dans laquelle nous poursuivons l'étude comparative de la Nivaquine et de la Paludrine, utilisées préventivement à des rythmes différents et en association avec un gaméticide tel que la Rodopréquine.

A la suite des premiers essais préventifs rapportés dans la présente note et dont les résultats confirment nos précédents essais curatifs, nous avons été amenés à donner, actuellement, préférence

à la Nivaquine au double point de vue curatif et préventif. A notre avis, l'utilisation de la Nivaquine sur une large échelle peut être envisagée dès maintenant en Indochine parmi les grandes collectivités ouvrières, dans la mesure où le prix de revient de ce produit pourra concurrencer sur le marché celui de la Paludrine.

(Travail du Service Médical des Terres-Rouges)
Cochinchine.

BIBLIOGRAPHIE

- CANET (J.). — Note sur les résultats obtenus au cours des 4 années de prophylaxie collective antipaludique par les médicaments synthétiques sur les Plantations des Terres-Rouges (Nord-Cochinchine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 11 janvier 1939, XXXII, n° 1, 188.
- CANET (J.). — Premiers essais de traitement curatif du paludisme aigu en Cochinchine par un nouveau médicament synthétique : la Nivaquine C ou 3.038 R. P. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet-août 1948, XXXXI, n° 7-8, 527 à 532.
- CANET (J.). — Essais de traitement curatif du paludisme aigu par la Paludrine en Indochine. *Soc. Path. Exot.*, 7 juillet 1948.
- CANET (J.). — Efficacité comparée de la Nivaquine et de la Paludrine dans le traitement curatif de l'accès palustre aigu en Indochine. *Soc. Path. Exot.*, 7 juillet 1948.
- SCHNEIDER (J.), LARABI et BALTI. — Prophylaxie collective du paludisme par la Nivaquine. Résultats de l'expérience de Ghardimaou (Tunisie). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 mars 1946.
- DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3-méthyl-4 (diéthylaminopentyl) amino-7 chloroquinoléine (Nivaquine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 13 mars 1946.
- SCHNEIDER (J.), DECOURT (PH.) et MECHALI (D.). — Nouveaux médicaments du paludisme. Etude comparée de leur activité dans le traitement curatif et en prophylaxie. *IV^e Congrès des Maladies Tropicales et du Paludisme* (Washington, 10-18 mai 1948).

EXPÉRIENCES SUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME AU BRÉSIL

Par D. CODA (*)

Résumé des travaux sur la lutte chimioprophy lactique contre le paludisme, mis au point par le Service de prophylaxie du paludisme de l'Etat de Saô-Paôlo, principalement dans la protection des troupes de l'armée brésilienne cantonnées sur le littoral pendant la guerre.

Notre attention avait été attirée par une série de travaux importants du docteur PH. DECOURT publiés dans la *Rivista di Malario-*

(*) Séance du 12 janvier 1949.

logia et dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, consacrés à la lutte contre le paludisme et abordant les facteurs humains, épidémiologiques et sociaux et indiquant aussi les mesures nécessaires pour l'application pratique de la chimioprophylaxie ainsi que les bases pharmacodynamiques et, en outre, le traitement du paludisme par la thérapeutique curative, etc... Ces nombreux travaux parus de 1934 à 1939, apportaient un progrès certain pour la prophylaxie du paludisme (1 à 10).

Ce qui nous avait le plus vivement intéressés était l'application de traitements massifs visant :

a) à *supprimer ou à empêcher le développement d'une endémie malarique*, en d'autres termes à empêcher de nouvelles infestations et

b) à rétablir l'état sanitaire d'une population déjà atteinte par le paludisme en la mettant à l'abri des *rechutes*.

En 1941 (11) nous avons publié nos premières « observations relatives à la chimioprophylaxie du paludisme » ; dans ce travail nous avons donné en détail les principes de la méthode, ses avantages, nous avons donné des observations et nous avons tiré des conclusions d'après lesquelles les résultats étaient bien meilleurs que ceux obtenus habituellement par l'emploi prophylactique des sels de quinine. En 1942, nous avons rapporté de nouvelles observations (12) en grand nombre avec des résultats identiques à ceux des premiers essais.

Nous avons fait cette prophylaxie clinique au moyen de médicaments synthétiques en utilisant d'abord l'atébrine et la plasmo-chine « Bayer » et ensuite, la métoquine ou atébrine « Winthrop ».

Nous avons opéré de la manière suivante : nous avons d'abord fait un traitement d'imprégnation ou de saturation en imposant aux personnes soumises à cette protection médicamenteuse la nécessité d'ingérer 3 comprimés d'atébrine ou de métoquine pendant 5 jours consécutifs, absorbant en tout 15 comprimés. Nous avons interrompu l'administration du médicament pendant 7 jours, ensuite nous avons donné 3 comprimés d'atébrine et 3 comprimés de métoquine tous les 7 jours. Si les conditions de l'endémie malarique étaient très sévères, l'intervalle de 7 jours entre les doses d'entretien était réduite à 4 jours.

Les événements mondiaux conduisirent le Brésil, en août 1942, à se déclarer en état de guerre avec les pays de l'axe et en septembre de la même année à ordonner la mobilisation générale. Par cette dernière mesure préparatoire à la guerre, de nombreuses classes de réservistes furent convoqués et diverses unités de l'armée furent déplacées de leurs bases et cantonnées dans les villes et les villages du littoral de l'Etat de S. Paulo.

Le Service de Prophylaxie du paludisme de cet Etat a été chargé de donner son avis sur la situation paludéenne en maintenant, par l'intermédiaire de son directeur, un contact étroit avec le service de santé de la deuxième région militaire et sa direction a été parfaitement instruite de tous les incidents épidémiologiques concernant le paludisme sur le littoral de l'Etat.

En union avec nos collègues J. A. FONSECA et A. SCHIAVI, il nous a été échu la mission de protéger toute la troupe déplacée sur le bord de la mer contre l'infection paludéenne au moyen d'une prophylaxie médicamenteuse et, pour la première fois, la méthode de prophylaxie clinique que nous avons divulguée au Brésil a été essayée sur une grande échelle et dans les localités où proliféraient des anophèles vecteurs, de diverses espèces et de caractères biologiques extrêmement variables.

Nous avons eu la certitude que c'était la meilleure méthode chimioprophylactique et la mieux adaptée à la protection d'une troupe cantonnée dans une zone paludéenne où les moyens radicaux ou partiels d'assainissement ou de protection individuelle sont inexécutables ou d'application imparfaite. En dehors de la sécurité thérapeutique que nous avons déjà vérifiée et dont les résultats avaient déjà été publiés dans des travaux antérieurs, la facilité d'exécution de cette méthode semblait une garantie pour la bonne exécution des activités militaires de chaque unité, qui ne seraient pas dérangées par les distributions journalières de médicaments comme c'est le cas lorsqu'on emploie les sels de quinine.

Nous avons commencé la prophylaxie lorsque les premiers contingents arrivèrent sur le littoral. De mars à mai 1943 toutes les forces descendant sur la côte furent soignées d'après cette méthode chimioprophylactique et les premiers résultats de cette médication sur 1686 soldats et officiers furent l'objet d'une publication (13).

En novembre 1943, au commencement de la nouvelle année paludéenne, nous avons continué notre mission consistant à assister les troupes en les protégeant contre le paludisme et notre rôle s'est terminé en 1946. Le résumé des travaux réalisés pendant ces années 1943, 1944, 1945, 1946 a été le suivant :

Militaires traités.	4.112
Militaires ayant contracté le paludisme . . .	37
Nombre de traitements prodigués.	24.024
Pourcentage de militaires ayant contracté le paludisme	0,9 0/0

Etant donné la nature des opérations militaires qui obligent à de constants déplacements de personnel, nous pensons que quelques cas de paludisme ont pu échapper à notre contrôle. Toutefois, leur

nombre ne doit pas avoir été très élevé, étant donné qu'il n'a jamais motivé de demandes de mesures de prévoyance spéciales de la part de la direction, mais au contraire nos services ont toujours été l'objet d'éloges.

Dans quelques localités du littoral, les troupes cantonnées n'avaient pas reçu ce traitement préventif et, par suite, elles ont payé un lourd tribut au paludisme.

Il convient de souligner que la troupe était cantonnée dans des zones du littoral de l'Etat où le paludisme sévit tous les ans à l'état endémique. Nous présentons ci-dessous un résumé du nombre de cas de paludisme qui ont apparu dans les communes du littoral pendant les années 1943 à 1945 :

1943.		2.849
1944.		2.905
1945.		5.388
Total		<u>11.142</u>

CONCLUSIONS

1° L'emploi de la méthode chimioprophylactique par les médicaments synthétiques préconisés par PH. DECOURT a permis de protéger pendant 3 ans un total de 4.112 officiers et soldats avec à peine 0,9 0/0 d'insuccès.

2° Nous estimons qu'en vertu des mouvements constants de la troupe, le nombre des soldats qui auraient pu contracter le paludisme aurait dû être plus élevé.

3° On n'a jamais observé de cas d'intolérance ou de toxicité du médicament présentant la moindre importance.

4° Dans les cantonnements où cette protection médicamenteuse n'a pas été employée, le nombre des congédiements pour cause du paludisme a été élevé.

5° Pendant les 3 années qu'a duré la chimioprophylaxie, nous avons constaté dans les communes du littoral où les troupes étaient cantonnées 11.142 cas de paludisme.

6° Les principales espèces transmettant la maladie sur le littoral de l'Etat de S. Paulo sont : *A. (N.) tarsimaculatus*, *A. (N.) albitalarsis*, *A. (K.) cruzii* et *A. (K.) bellator*, et on a capturé à l'intérieur des édifices où cantonnait la troupe, un grand nombre de *A. (N.) tarsimaculatus* à S. Vicente e Guarujá et de *A. (N.) albitalarsis* à Iguape. On a disséqué 3 échantillons de *A. (N.) tarsimaculatus* et on leur a trouvé des estomacs positifs.

7° Au cours de la campagne prophylactique, nous avons constaté

dans les examens de sang, différents cas de parasitémie sans symptômes cliniques de la maladie.

8° En raison des résultats obtenus, nous sommes certains que cette méthode chimioprophylactique est la moins coûteuse, la plus pratique, la plus efficace, et la moins dangereuse des méthodes que nous connaissons.

BIBLIOGRAPHIE

1. DECOURT (PH.). — La lutte antiplasmodiale : ses facteurs humains (premier mémoire). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 59-69.
2. DECOURT (PH.). — La lutte antiplasmodiale ; ses facteurs humains (deuxième mémoire). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 138.
3. DECOURT (PH.). — La lutte antiplasmodiale ; ses bases épidémiologiques et sociales ; ses directives générales. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 306.
4. DECOURT (PH.). — La lutte antiplasmodiale ; son application dans la pratique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, t. XXXII, p. 69.
5. DECOURT (PH.). — Les bases d'une thérapeutique curative du paludisme. *Rivista di Malariaologia.*, 1936, t. XV, p. 359.
6. DECOURT (PH.). — La thérapeutique curative du paludisme. *Rivista di Malariaologia*, 1936.
7. DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Les lacunes de nos connaissances sur le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 603-608.
8. DECOURT (PH.). — La lutte antiplasmodiale, ses bases pharmacodynamiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 760, 771.
9. DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Note préliminaire sur la recherche de la localisation et de la morphologie des plasmodes pendant les périodes d'infestation latente. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 609-644.
10. DECOURT (PH.). — Les bases d'une chimioprophylaxie collective du paludisme et la prévention des rechutes. *Rivista di Malariaologia*, 1937, t. XVI, p. 404.
11. CODA (DAVID). — Observations relatives à la chimioprophylaxie du paludisme (première contribution). *Arg. Higiene e Saude Publica*, mai 1942, ano VII, n° 15, p. 161-221.
12. CODA (DAVID). — Observations relatives à la chimioprophylaxie du paludisme (deuxième contribution). *Monographie de la bibliothèque du Service de Prophylaxie du paludisme de S. Paulo*, n° 46, décembre 1942.
13. FONSECA (J. A.), CODA (DAVID), SCHIAVI, ALDINO. — Chimioprophylaxie. *Arg. de Higiene e Saude Publica*, ano VIII, n° 19, sept. 1943, p. 165-171.
14. CODA (DAVID). — Chimioprophylaxie du paludisme. Contribution du Service de Prophylaxie du paludisme au Congrès de médecine sanitaire régionale de Sorocaba. S. Paulo, janv. 1948 (sera publié ultérieurement).

SUR UN NOUVEAU CAS DE CŒNUROSE HUMAINE

Par H. HARANT et Mme MIDROUILLET (*)

On connaît la rareté des cas de parasitisme humain par les larves de Cestodes du type Cœnure. Sauf oubli de notre part, deux cas seulement à localisation cérébrale ont été rapportés à *Multiceps multiceps* (LESLIE 1780). Il s'agit de localisations humaines exceptionnelles d'un tœnia hôte habituel à l'état adulte de l'intestin grêle du chien et de divers carnivores, et à l'état larvaire de l'encéphale ou de la moelle épinière du mouton, du lapin et de divers herbivores.

Le premier cas désormais bien classique est celui de PIERRE MARIE et FOIX (1912) bien étudié par E. BRUMPT. Le second, a été rapporté par CLAPPUM en 1941.

On connaît en outre 5 cas de cœnurose humaine accidentelle à localisation conjonctivo-musculaire : le premier observé en Nigérie a été rapporté par RAILLIET et HENRY (1915) à *Multiceps glomeratus* de la Gerbille (?). Le deuxième cas, en provenance du Congo observé par TARAMELLI et DUBOIS (1931) est rapporté d'après BAYLIS (1932) à un Tœnia africain encore non décrit ; deux autres cas ont été observés par BONNAL, JOYEUX et BOSCH (1933) et par BRUMPT, DUVOIR et Mlle SAINTON (1934). Ils ont été rapportés au *Multiceps serialis* dont le Tœnia adulte vit dans l'intestin grêle du chien et des carnivores, tandis que la forme larvaire se rencontre habituellement dans le tissu conjonctif et les séreuses du lapin et d'animaux voisins. Le dernier cas enfin a été signalé par CANNON en 1942.

Nous pouvons aujourd'hui avec certitude rapporter un cas de Cœnurose présenté par un paysan du Tarn hospitalisé à l'hôpital d'Albi. Il s'agit d'un malade sourd-muet, chez lequel à propos d'un examen médical occasionnel, on découvre au niveau du deltoïde gauche un kyste de la grosseur d'un œuf de pigeon environ. L'intervention est pratiquée le 6 décembre 1948 par M. ROBERT PORTAIL, interne en chirurgie ; anesthésie locale à la novocaïne. Notre jeune confrère nous rapporte que « l'opération fut facile, mais nécessita « néanmoins la dissection d'une portion du deltoïde dans lequel le « kyste est en partie inclus, sa paroi faisant étroitement corps avec « les fibres ».

(*) Séance du 13 avril 1949.

Bull. Soc. Path. Ex., nos 5-6, 1949.

En cours d'intervention le kyste se crève, laisse échapper un liquide clair et montre un récessus contenant des granulations blanchâtres grosses comme la tête d'une épingle, au nombre de 10 à 20 environ.

L'étude sur coupes que nous avons pratiquée a révélé la présence d'une larve cœnure appartenant à *Multiceps serialis*.

Laboratoire de Parasitologie.
(*Faculté de Médecine de Montpellier*).

RECHERCHES SUR LA FILARIOSE A TAHITI

(*Note préliminaire*)

Par H. GALLIARD, R. MILLE, W. A. ROBINSON (*)

Ces recherches ont été faites pendant les derniers mois de l'année 1947 et en 1948. Les enquêtes ont porté particulièrement sur les habitants du district de Paea, sur les Ecoles des divers districts de l'île. Une prospection a été faite également dans les îles sous le Vent, Huahine, Raiatea, Taaha, Bora-Bora.

Ces îles sont montagneuses, entourées d'un récif coralliaire. La bordure côtière est étroite, couverte de cocotiers et d'une jungle épaisse.

La population de Tahiti comptait 55.700 âmes avec Papeete, la capitale et seule ville. Dans les districts la population est concentrée dans la zone côtière. Les habitations sont disséminées le long de la route circulaire. Elles sont plongées dans la végétation, encombrées, facteurs favorables à la transmission de la filariose.

Par contre la concentration de la population sur le bord de la mer faciliterait le recensement et le traitement dans le cas où la prophylaxie serait entreprise.

La filaire en cause est *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* Manson Bahr. Elle est identique morphologiquement à *W. bancrofti* comme MANSON BAHR l'a observé. Il en est de même pour les microfilaires. Mais elles sont apériodiques. Nous avons vérifié que le nombre en est constant à toutes les heures du nyctémère.

Par ailleurs cette filaire se caractérise biologiquement par le fait que *Stegomyia pseudo-scutellaris* est d'une extrême réceptivité.

Indices microfilariens : De nombreux examens ont été faits dans l'île. La population entière du district de Paea a été examinée, soit 916 habitants, à l'exclusion des enfants de 1 à 5 ans. 280 ont été

(*) Séance du 12 janvier 1949.

trouvés porteurs de microfilaires soit 30,3 o/o, par un seul examen d'une goutte prise au doigt. Les recherches faites sur une quantité de sang plus grande donnerait un résultat infiniment supérieur.

Les recherches faites dans les Ecoles des districts donnent 21,48 o/o pour Faava, 12,68 o/o pour Punaia, 16 o/o pour Papara, 15,79 o/o pour Mataea. Sur 73 soldats de la compagnie de Papeete, on a trouvé 31,5 o/o de porteurs. Dans les autres Iles de la Société, les indices varient entre 20 et 60 o/o.

Indices cliniques.

Les manifestations de filariose, le *feefee* (œdèmes ou éléphantiasis) et le *mariri* (lymphangite) sont très communes aussi bien à Tahiti que dans les Iles sous le Vent.

La population entière du district de Paea a été examinée :

Nombre total d'habitants	916	
Total des porteurs de microfilaires	280	30,3 o/o
Microfilariose sans signes cliniques	211	23 o/o
Lymphangite avec microfilaires	69	7,5 o/o
Lymphangite sans microfilaire	105	11 o/o
Total des cas de lymphangite	173	18,8 o/o
Eléphantiasis avec microfilaires	25	2,73 o/o
Eléphantiasis sans microfilaires	58	12 o/o
Total des cas d'éléphantiasis	83	9 o/o
Total des cas cliniques avec microfilaires	72	7,7 o/o
Total des cas cliniques sans microfilaires	110	12 o/o
Total des cas cliniques	182	20 o/o
Total des cas de filariose	390	42,58 o/o

Dans 5 cas seulement l'éléphantiasis n'était pas accompagné de lymphangite.

Notons d'abord que la population est moins infestée du côté lagon que du côté montagne par rapport à la route (156 cas contre 229) ce qui est normal si l'on se réfère à la biologie de *Stegomyia pseudoscutellaris*. Par ailleurs les individus de race blanche sont aussi touchés par les œdèmes et l'éléphantiasis que les autochtones dont l'immense majorité est d'ailleurs métissée.

L'enquête dans ce district de Paea révèle des chiffres suggestifs.

Sur 234 maisons, il y en a 191 avec au moins un individu infecté (82 o/o).

Sur une distance de 2 km. sur 38 maisons, 33 contiennent au moins un porteur de microfilaires. Dans une maison prise au hasard, il y a 6 porteurs de microfilaires. Dans une autre sur 8 personnes, 6 sont éléphantiasiques, 2 sont porteurs. Dans une troisième sur 6 personnes, 4 ont de la lymphangite, 4 sont porteurs. Dans une quatrième, la mère est éléphantiasique, 5 enfants ont de

la lymphangite, le plus jeune à 3 ans. On pourrait multiplier les exemples.

Voici encore quelques données :

Sur l'ensemble des habitants du district 57 o/o des infectés sont des hommes.

Le sommet de la courbe des porteurs de microfilaires se place entre 21 et 30 ans. C'est souvent chez des individus très âgés que l'on trouve les microfilarioses les plus intenses. Les symptômes de lymphangite débutent à 6 ans, le maximum est à 25 ans. Les premiers signes d'éléphantiasis débutent à 15 ans, mais dans la majorité des cas c'est 40 ans.

Dans 22 cas sur 83 cas d'éléphantiasis, une jambe seule est intéressée, les 2 jambes dans 17 cas, les bras dans 23 cas, les 4 membres dans 4 cas, les organes génitaux dans 9 cas.

Le maximum des cas d'éléphantiasis se situe à 48 ans, le minimum à 17 ans.

Le rapport entre l'existence de l'éléphantiasis et la microfilariose sanguine sont également intéressants.

Sur 53 cas ayant le *feefee* depuis 1 à 10 ans, 16 sont positifs. 30 o/o

Sur 17 cas ayant le *feefee* depuis 11 à 20 ans, 7 sont positifs. 41 o/o

Sur 13 cas ayant le *feefee* depuis 21 à 52 ans, 2 sont positifs. 15 o/o

Comme partout ailleurs, les progrès de l'éléphantiasis correspondent à une restriction de la filariose sanguine. Mais la présence de microfilaires dans les cas avancés prouve l'intensité de la réinfestation.

Il y a également une relation intéressante entre l'éléphantiasis, la lymphangite et la microfilariose.

46 o/o des cas de lymphangite sans éléphantiasis sont positifs.

32 o/o des cas de lymphangite avec éléphantiasis sont positifs.

Aucun des cas d'éléphantiasis sans lymphangite ne sont positifs. Il semble donc que la lymphangite soit un symptôme de réinfestation récente.

*
* *

Il est intéressant de rappeler les résultats des enquêtes précédentes. TRIBONDEAU en 1900 examinant à Tahiti 62 éléphantiasiques dans l'Archipel, trouve 23 porteurs de microfilaires (38 o/o). A Moorea sur 38 individus de 12 à 25 ans, non éléphantiasiques, il trouve 6 positifs (15,8 o/o).

DUBRUEL (1909) constate l'existence de nombreux éléphantiasiques (1 sur 12 habitants à Moorea). En 3 ans il n'a vu que 6 cas de chylurie. Mais il n'a trouvé aucun porteur de microfilaires à Tahiti, sauf un, et à Moorea aucun cas positif sur 200 examens. Cette microfilariose à éclipse est, pour le moins, curieuse.

Les moustiques.

Nous avons trouvé 5 espèces de moustiques : 3 sont communes : *Aedes scutellaris-pseudo-scutellaris*, *Aedes ægypti*, *Culex quinquefasciatus* (*fatigans*). Deux autres sont plus rares : *Culex annulirostris* et *Culex sitiens*.

Aedes ægypti est très abondant partout et strictement domestique. Pratiquement réfractaire à la filariose, il joue un rôle peu important.

Culex fatigans : domestique et piqueur de nuit, se reposant dans les habitations. Commun partout, mais abondant par place seulement. Les larves, comme d'habitude, se trouvent dans les eaux boueuses et polluées. Toujours dangereux en raison de son caractère domestique.

Aedes scutellaris pseudo-scutellaris : C'est le vecteur majeur de la filariose dans le Pacifique Sud. Sa biologie est bien connue. A Tahiti et dans les Iles, il est partout et attaque féroceement. La nuit, il reste dans la végétation, les hautes herbes. Il pique le jour. Sa distance de vol est courte. Si le temps est ensoleillé il franchit difficilement 50 m. d'une aire dégagée, et pique aux premières heures du matin ou le soir. Mais ici les maisons sont plongées dans la végétation, les gîtes sont à proximité et, par temps de pluie, ce moustique pique toute la journée. Il ne se repose jamais dans l'habitation. Les gîtes larvaires sont partout, artificiels et naturels, pourvu que l'eau y soit pure. La noix de coco fendue joue un rôle prépondérant. Ici les gîtes des adultes sont si proches des habitations que les gîtes larvaires se confondent avec ceux d'*A. ægypti*. *A. pseudoscutellaris* est parfois domestique par ses larves, mais jamais sous sa forme adulte.

L'indice naturel d'infestation est extrêmement élevé dans les districts. Environ 50 o/o des spécimens que nous avons disséqués présentaient des larves âgées de 4 à 7 jours.

Au point de vue vecteurs, la situation est la même dans les Iles sous le Vent. *S. pseudo-scutellaris* existe en véritables essaims dans les atolls les plus déserts.

*
* *

Le genre de vie des habitants, les conditions géographiques, l'abondance extrême et la très grande réceptivité de l'hôte vecteur expliquent l'importance de l'endémie, ou plutôt de l'hyperendémie filarienne qui existe dans ces Iles du Pacifique Sud, et qui est beaucoup plus développée qu'aux Fidji, par exemple.

Nul doute que grâce au D. D. T., au diéthylcarbamazine, on n'arrive rapidement à arrêter l'intense réinfestation à laquelle sont soumis les habitants depuis leur naissance.

Institut de Recherches Médicales de l'Océanie Française
(Papeete, Tahiti)
Comité Scientifique de l'Université
de Californie du Sud pour les Recherches sur
la filariose dans le Pacifique.

CRUSTACÉS COPÉPODES COMME ENNEMIS NATURELS DE LARVES D'ANOPHÈLES

Par K. LINDBERG (*)

Je viens de prendre connaissance d'une note, parue en 1938 aux Etats-Unis, où l'auteur, H. S. HURLBUT, a observé un cycloptide (Crustacé copépode) se nourrir d'une larve d'anophèle.

HURLBUT dit que dans la littérature il n'existait aucune référence aux copépodes comme animaux carnassiers de larves de Culicidés et que HINMAN (1934), dans sa revue de la question, n'en avait pas fait mention.

La découverte de l'auteur américain avait été faite au laboratoire au cours d'élevage de larves d'anophèle dans un verre à montre, un *Microcyclops varicans* s'étant attaqué à la partie postérieure d'un *Anopheles quadrimaculatus* au premier stade larvaire, amputa les deux derniers segments et les mangea en rejetant les soies dorsales du segment anal. Bien qu'elle n'ait pas été faite dans des conditions naturelles cette observation est intéressante, car dans ce cas il s'agit d'un cycloptide de petite taille et qui paraît commun aux Etats-Unis dans des eaux où gîte l'anophèle en question. La longueur du *Microcyclops varicans* (Sars) varie en général entre 0,70 et 1 mm. (sans les soies furcales).

MARTINI, dans sa liste très complète des ennemis naturels des larves d'anophèles, avait aussi omis les Crustacés copépodes, et, à ma connaissance, ce n'est qu'en septembre 1935 qu'a été faite la première observation à ce sujet.

Dans un petit étang ombragé, près de la ville de Boroudjerd altitude 1.676 m. (Lorestan, Iran), j'avais alors observé à plusieurs

(*) Séance du 9 mars 1949.

reprises des *Megacyclops viridis* assaillant des larves d'*Anopheles superpictus* à tous les stades de développement, les mutilant et les ingérant. Après transfert des larves et des cyclopes dans des bocaux, ces derniers ont continué à se nourrir des larves d'anophèles.

Dans ce cas, il s'agit d'un cyclope beaucoup plus grand que le *Microcyclops varicans*, la taille du *Megacyclops viridis* (Jurine) allant de 1,5 mm. à plus de 3 mm. (sans les soies furcales). A Boroudjerd, je n'ai cependant pas observé d'individus dépassant 1,955 mm.

Un fait qui mérite d'être signalé, c'est que dans l'étang en question existait à profusion une nourriture appropriée aux cyclopes, car aussi bien le phyto- que le zoomicroplancton y abondaient. Les *Megacyclops viridis* y paraissaient pourtant montrer une prédilection pour les larves d'*A. superpictus*. Il y avait là aussi de nombreuses larves de *Culex*, mais je ne les ai pas vues être attaquées par les cyclopes. A ce sujet, il faut cependant mentionner que je les ai beaucoup moins regardées que les larves d'anophèles et je ne les ai pas recueillies.

Dans le biotope en question vivaient aussi des *Eucyclops serrulatus* (Fischer), ceux-ci moins nombreux que les *Megacyclops viridis*. A leur sujet, je n'ai fait aucune observation par suite de leurs dimensions plus petites et de leur coloration, dans cet étang, beaucoup moins frappante ; je ne les ai aperçus qu'au moment du triage après le traitement au formol. A cause de leur forte taille et de leur coloration verte intense, les *Megacyclops viridis* attiraient par contre forcément l'attention et je ne pouvais pas manquer de les voir et de suivre les luttes violentes des larves contre leurs agresseurs.

Il est bien connu que les cyclopes, aux mandibules fortement dentées et maxilles souvent puissantes, ne se nourrissent pas exclusivement d'organismes et de débris végétaux, mais sont aussi des carnassiers. Le rôle possible comme auxiliaires dans la lutte antipaludique de ces petits animaux communs, très répandus, souvent abondants et presque ubiquistes dans les eaux stagnantes douces et saumâtres, est un champ ouvert aux investigations futures.

BIBLIOGRAPHIE

HURLBUT (H. S.). — *Jl. Parasitol.*, 1938, XXIV, p. 281.

LINDBERG (K.). — *Bull. Musée Hist. nat. Belgique*, 1936, XII, n° 17, p. 6, 7, fig. 8 (photographie du biotope).

NOTES SUR LA BIOLOGIE D'*AEDES AEGYPTI*
EN BASSE CÔTE D'IVOIRE

Par M. HOLSTEIN (*)

Au cours d'une tournée effectuée en novembre-décembre 1948, en Basse Côte d'Ivoire, il nous a été donné d'étudier quelques conditions particulières de la biologie d'*Aedes (Stegomyia) aegypti* Linné 1762. Les recherches que nous avons faites se situent sur la bordure de sable, entre mer et lagune, qui s'étend de Grand-Bassam à Abidjan.

En dehors des gîtes classiques, tels que fosses septiques insuffisamment closes, puits dans les concessions européennes et indigènes, tonneaux d'arrosage, boîtes de conserves et vieux récipients domestiques, amoncellements de vieilles ferrailles, etc..., et trous de crabes (où les larves d'*A. aegypti* cohabitent souvent avec d'autres *Aedes*, des *Uranotaenia* et, parfois, *Anopheles gambiae*), — tous gîtes qui font l'objet d'une surveillance régulière des manœuvres du Service d'Hygiène —, notre attention a été attirée par un gîte déjà signalé mais dont l'importance nous semble avoir été bien souvent négligée. Ce gîte est formé par les coques des noix de coco qui, après consommation du fruit, sont abandonnées sur le sol par les indigènes. Elles sont remplies par les précipitations et servent de lieu de ponte pour les femelles gravides. Pendant la saison où la fréquence des pluies est faible, les œufs, étant donnée leur durabilité, resteront accrochés aux parois des coques jusqu'à la précipitation qui leur donnera la possibilité de se développer.

Nous avons constaté que ces coques se trouvent en très grand nombre, plusieurs milliers, tout le long du littoral, formant, par places (dans le village d'Azuretti et dans les diverses pêcheries en particulier), des amas de plusieurs centaines. Les coques contenant de l'eau nous ont fourni une moyenne de 400 larves et nymphes chacune, toutes étant de l'*A. aegypti* (ce qui donne un indice larvaire stegomyien de 100 o/o). Quant aux coques vides, nous les avons utilisées pour effectuer des élevages dans les conditions naturelles. Ces élevages ont été pratiqués de la façon suivante :

Une coque vide (une sur trois, en moyenne, contenait des œufs) était remplie avec de l'eau provenant d'une coque qui avait contenu

(*) Séance du 9 mars 1949.

des larves, ce qui permettait aux œufs fixés sur les parois de se développer. La coque était déposée dans le jardin de la case que nous occupions, nous permettant ainsi de suivre de très près le cycle évolutif. Celui-ci était — nous donnons les chiffres moyens — de 8 jours, répartis comme suit :

De l'œuf à la larve	2 jours
De la larve à la nymphe	5 »
De la nymphe à l'adulte	1 »

La température moyenne de l'eau contenue dans la coque était de 29° C, avec une amplitude maximum de 2° C.

A 32° C, dans des conditions expérimentales artificielles — les nymphes étant placées dans des petits tubes de 12 mm. de diamètre sur 7 cm de hauteur — le passage de la nymphe à l'adulte s'effectuait en moins de 12 heures, ce qui permet de supposer que, dans certaines conditions, le cycle complet peut être singulièrement raccourci.

Dans les conditions naturelles de l'expérience, de même qu'au cours des captures d'adultes effectuées dans les refuges, le nombre des mâles était toujours légèrement supérieur à celui des femelles, et cette différence peut être traduite par les chiffres moyens de :

43 o/o de femelles ;

57 o/o de mâles ;

pourcentage calculé sur plusieurs centaines d'exemplaires.

Exophilie, endophilie.

Nous avons pu constater qu'en ce qui concerne les *Aedes ægypti* issus de ce gîte particulier que représentent les coques de noix un certain nombre d'observations méritent d'être faites au sujet de la périodicité de leur endophilie. En effet, si, de 17 heures à 7-8 heures du matin, on peut facilement capturer *Aedes ægypti* dans les habitations, où sa piqure se fait douloureusement ressentir, et dans lesquelles le nombre de femelles est alors considérablement supérieur à celui des mâles, par contre il est assez rarement trouvé au cours de la matinée et jusqu'aux environs de 17 heures. C'est à l'extérieur des cases qu'il convient de faire les recherches. On trouve alors *A. ægypti* d'abord dans les garages, les entrepôts, les cases inhabitées, ensuite, et surtout, au milieu d'une végétation dont les éléments semblent former une association particulière que l'on peut voir tout au long de cette partie de la côte envisagée et dans laquelle (ou à proximité de laquelle) sont rejetées les noix de coco incriminées.

Cette association est composée principalement de :

Lochnera rosea Reichb. (« Pervenche de Madagascar »).

Sidi (alba ?) Linné.

Indigofera sp.

Ces plantes entourent, outre les cocotiers, deux arbres : le Filao (*Casuarina equisetifolia*) et le Coco-manguier (nom scientifique non déterminé) dont les anfractuosités des troncs servent de refuge à de nombreux *A. aegypti*. Ces plantes ménagent, entre leurs tiges, sous leurs feuilles, une zone d'ombre, à l'abri du vent, dont la température est toujours nettement plus basse que la température ambiante, le degré hygrométrique plus élevé, toutes conditions qui doivent délimiter un microclimat bien différencié, favorable au stationnement du moustique. Un observateur (nous avons fait faire l'expérience à plusieurs personnes) placé au sein de cette végétation, dans la matinée ou au début de l'après midi, voit au bout de quelques secondes des nuées d'*Aedes* voltiger autour de ses jambes.

Prophylaxie.

L'importance de ce gîte, permanent, nous a paru très grande, et le Médecin Colonel DAVID, Directeur Local de la Santé Publique à Abidjan, a bien voulu (qu'il en soit ici remercié) s'intéresser de très près à ce type de gîte du vecteur de la fièvre jaune. La présence de milliers d'*Aedes aegypti* le long de la côte détermine un risque d'épidémie contre laquelle seules des mesures draconiennes, qui paralyseraient la vie économique, seraient efficaces. Le trafic intense, par route, entre Abidjan et Grand-Bassam, l'activité des wharfs de Bassam et Port-Bouet sont des facteurs de dissémination qu'il ne faut pas négliger. En outre les descentes de billes de bois faites, par la Comœ, sur Bassam, provoquent un va et vient constant de réservoirs de virus.

La lutte devra donc être menée non pas jusqu'à l'éradication totale qui semble bien improbable, mais tout au moins jusqu'à l'abaissement aux environs de 5 o/o de l'indice larvaire, compte tenu de tous les gîtes domestiques de cette région. Cette lutte devra être conduite contre les noix au sol et non, comme la proposition en a été faite, contre le cocotier lui-même en l'abattant. Il ne peut être question de mesures chimiques qui exigeraient des crédits immenses, des quantités énormes d'insecticide et un personnel innombrable, disproportionnés en regard du résultat à obtenir. Par contre deux manœuvres d'hygiène, accompagnés d'un camion, suffiraient au ramassage, hebdomadaire, des coques.

Nous tenons en outre à signaler l'existence, dans la région forestière qui s'étend entre Abidjan et Agboville et que nous avons parcourue, d'un gîte stégomyien très riche dont les caractéristiques sont identiques à celles du gîte précédemment décrit. Il est constitué par les cabosses de cacao qui forment, à proximité des exploitations, des amas de plusieurs centaines, sinon de plusieurs milliers. Ce sont les cabosses situées principalement à la base des tas qui fournissent de très grandes quantités de larves et de nymphes. Les adultes d'*A. aegypti* ont le même comportement que sur le littoral avec cette différence qu'il est très rare d'en capturer dans les habitations. Par contre, ils sont abondants dans une végétation-refuge proche des gîtes, végétation basse et dense, beaucoup plus riche que celle des refuges côtiers, et dont l'étude pourrait être entreprise par un spécialiste.

*Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie
Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.*

Cette courte étude a été mise à profit par la Direction de la Santé Publique à Abidjan. Souhaitons qu'elle puisse être profitable en d'autres points de la Côte d'Afrique.

Nous ne la terminerons pas sans remercier le Médecin-Lieutenant-Colonel BERNET, Chef de la Section Paludisme du S. G. H. M. P. de l'A. O. F., qui, au cours de cette tournée, nous a constamment guidé de sa longue expérience sur le terrain, et le Médecin-Capitaine VILAIN, Directeur du Centre d'Etudes des Trypanosomiasés Africaines, qui a eu l'amabilité de déterminer les plantes que nous lui avons soumises. Enfin nos remerciements, et non les moindres, vont au Médecin-Colonel LE ROUZIC, Directeur du S. G. H. M. P., qui, en nous chargeant d'une mission en Basse Côte, nous a fourni l'occasion d'entreprendre cette étude.

EXPÉRIENCE DE LUTTE ANTIMOUCHES AU MAROC

Par J. GAUD, H. BARDON et P. LAFOND (*)

La pullulation des mouches pose, au Maroc comme dans toute l'Afrique du Nord, un problème de confort et d'hygiène. Cette pullulation est effrayante dans certaines zones rurales. Les populations autochtones subissent ces insectes avec une résignation surprenante. L'énervement éprouvé par les Européens, moins stoïques, à

(*) Séance du 9 mars 1949.

l'innombrable contact de *Musca domestica* ou aux piqures de *Stomoxys calcitrans* justifierait à lui seul une lutte antimouches. De plus, le rôle de ces dernières dans la transmission d'affections intestinales ou oculaires est certain quoique d'appréciation exacte difficile.

Les mœurs du milieu rural marocain rendent difficile une action dirigée contre les larves ou les pupes. La lutte anti-imaginale par pulvérisation, sur les parois des habitations, d'insecticides de contact à effet remanent méritait donc d'être essayée. Son efficacité et son rendement étaient-ils satisfaisants dans les conditions propres au milieu rural marocain ?

Une expérience a été faite dans la région de Meknès (tribu des Guerouane du Sud). A l'altitude de 600 m., entre la plaine du Saïs et les contreforts du Moyen Atlas, le climat est celui du Maroc atlantique intérieur : température élevée en été, dépassant 40° plusieurs jours chaque année, avec variations saisonnières et nyctémérales fortes — pluies relativement abondantes (800 mm. par an) tombant presque uniquement entre octobre et mai — hygrométrie atmosphérique faible.

Cette expérience a porté sur une centaine de logements, en maçonnerie pour la plupart, de une à trois pièces chacun, groupés en deux agglomérations :

Caves des Aït Souala.	35 logements
Domaine Cherika.	64 logements

L'ensemble des murs représentait une surface d'approximativement 6.950 m².

Tous les logements ont été traités par pulvérisations d'une solution de D. D. T. à 5 o/o dans le gaz-oil. Les pulvérisations ont été refaites périodiquement tous les 25 jours environ, durant les mois de juin à décembre inclus. A chaque opération, les pulvérisations étaient conduites de façon à laisser sur les parois traitées un dépôt résiduel de 0 g. 8 à 0 g. 9 de produit pur.

Un rouleau de papier attrape mouches était laissé dans sept des logements traités et renouvelé chaque semaine. Le chiffre des mouches trouvées engluées a permis de suivre l'efficacité des opérations. Des papiers attrape-mouches étaient également placés dans trois logements témoins, relativement isolés des autres bâtiments. Ce sont les chiffres moyens des captures faites dans ces conditions qui ont servi à dresser le tableau ci-dessous et le graphique ci-contre.

Dates des pulvérisations	Date de relèvement des pièges	Temps écoulé depuis la dernière pulvérisation	Nombre de mouches capturées		Durée de séjour du piège	Observations
			Logements traités (moyenne)	Stations témoins (moyenne)		
5 mai			≥ 1.000 (*)	≥ 1.000 (*)		
	10 mai	6	126	1.000 (*)	5	
	17 »	13	203	1.000 (*)	7	
	24 »	20	527	1.000 (*)	7	
31 mai	31 »	27	683	1.000 (*)	7	
	7 juin	7	352	950	7	
	14 »	14	329	425	7	
23 juin	23 »	23	332	440	9	Vent d'est violent.
	28 »	5	73	265	5	
	5 juillet	12	40	61	7	
	12 »	19	69	—	7	Les premières stations témoins abandonnées par leurs occupants ont dû être remplacées.
19 juillet	19 »	26	48	—	7	
	26 »	7	31	—	7	
	2 août	14	31	—	7	
	9 »	21	37	500	7	
16 août	16 »	28	136	750	7	
	26 »	10	52	810	10	
	30 »	14	145	485	4	
	6 sept.	21	217	690	7	
11 sept.	11 »	26	211	945	5	
	18 »	7	52	920	7	
	28 »	17	262	820	10	← Pas de D. D. T. résistance sur 20 mouches capturées à cette date dans les logements traités.
4 oct.	4 octobre	23	434	940	6	
	11 »	7	171	875	7	
	18 »	14	447	≥ 1.000 (*)	7	
25 oct.	25 »	21	390	940	7	
	30 »	5	155	875	5	
	6 nov.	12	216	833	7	
	13 »	19	536	940	7	
19 nov.	19 »	26	426	940	6	
	26 »	7	234	750	7	
	3 déc.	15	245	940	7	
10 déc.	10 »	20	174	750	7	
	17 »	7	46	880	7	
	24 »	14	21	350	7	Froid et pluies.
	31 »	21	16	135	7	

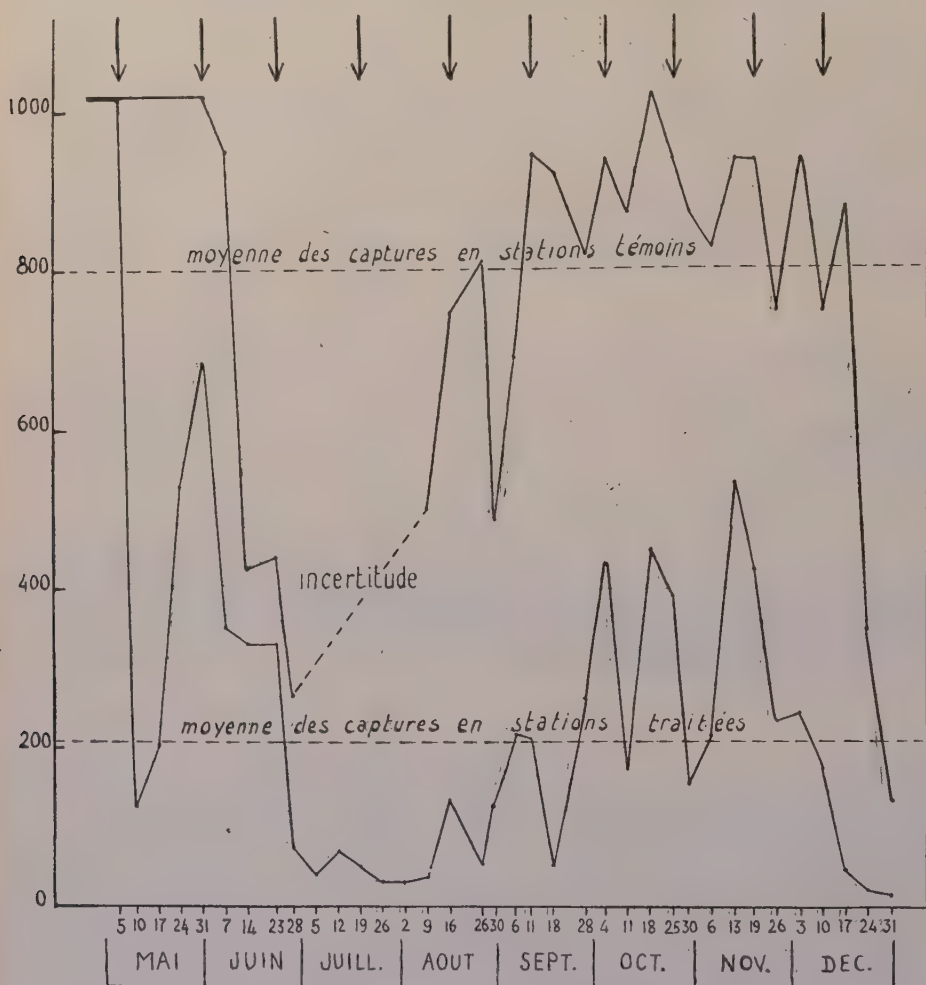
(*) Papier complètement couvert par les mouches.

Notons-le : les chiffres ci-dessus n'objectivent qu'une partie de l'efficacité réelle. Les conditions du contrôle, par piège à séjour prolongé, exposent en effet à deux erreurs :

— d'une part, surestimation de la densité des mouches dans les logements traités. Un certain nombre de celles-ci viennent s'engluier avant de s'être posées sur les parois traitées, ou avant que la diffusion du toxique n'ait provoqué les accidents nerveux mortels ;

— d'autre part, une sous-estimation de la densité des mouches

dans les stations témoins. Les chances de capture diminuent rapidement, en effet, au fur et à mesure que le papier piège se couvre d'insectes capturés.



Les différences observées entre logements traités et stations témoins n'en sont que plus significatives.

Si nous suivons le déroulement de l'expérience dans le temps, nous notons :

— l'efficacité certaine du premier traitement. La densité est tombée au 1/10 de la densité primitive pendant 6 jours, est restée inférieure à la moitié de la densité primitive pendant 20 jours ;

— l'efficacité beaucoup moins évidente, pour des raisons mal précisées, du deuxième traitement ;

— les 3^e et 4^e traitements ne peuvent être jugés. La diminution spontanée de la densité des mouches pendant la période la plus chaude et sèche de l'été d'une part et, d'autre part, un flottement dans l'observation des stations témoins interdisent toute conclusion.

— Enfin les traitements d'août, septembre et octobre ont donné des résultats satisfaisants. La densité des mouches dans les stations traitées est restée basse, égale à peu près au $1/4$ de la densité dans les stations témoins.

D'un point de vue strictement technique le résultat obtenu est donc intéressant. Malheureusement, le prix de revient de l'opération paraît devoir en limiter l'extension. Sans doute le rendement peut-il être amélioré en substituant aux solutions dans le gaz-oil des bouillies aqueuses de D.D.T. (type Néocid mouillable). Ces dernières se sont révélées très supérieures aux solutions, au Maroc du moins, dans la lutte antianophélicienne. Leur prix de revient est moins élevé et leur effet insecticide remanent de plus longue durée. Il convient aussi de tenir compte de l'action simultanée sur d'autres arthropodes, puces et anophèles en particulier. De toute façon, avant de généraliser la méthode, il faudra, au cours d'expériences prolongées, mesurer le retentissement réel de la lutte antimouches ainsi conduite sur les affections intestinales et oculaires.

(Travail de l'Institut d'Hygiène du Maroc).

TOXICITÉ DU S. N. P. SUR *ARGAS PERSICUS*

Par A. PELLOUX et Ph. DECOURT (*)

Le S. N. P. (**) possédant une toxicité très grande sur de nombreux invertébrés, des essais ont été faits sur *Argas persicus*. On se rappelle que c'est avec ce parasite que MARCHOUX et SALIMBEIN ont démontré pour la première fois, le rôle d'un hôte intermédiaire dans la transmission des spirochètoses. « Cette découverte a été féconde car elle a orienté d'une façon précise les recherches d'un grand nombre d'auteurs et elle a permis d'affirmer le rôle des *Ornithodoros* en pathologie humaine » (BRUMPT). L'*Argas*

(*) Séance du 12 janvier 1949.

(**) Nous rappelons que le S. N. P. est le thiophosphate O' diéthyl O'' para-nitrophényl, et qu'il est aussi désigné sous le nom générique de « Sulphos ».

Nos essais ont été faits avec le produit qui se trouve dans le commerce sous le nom de rhodiatox.

persicus transmet plusieurs races de spirochètes à divers oiseaux.

L'étude a été faite au laboratoire dans les mêmes conditions que pour la recherche de la toxicité sur les triatomides (*).

Essais de poudres toxiques. — Nous avons utilisé du rhodiatox en poudre contenant 0,25 o/o de S. N. P. et dilué cette « poudre mère » avec du talc pour les concentrations plus faibles.

Pour chaque concentration, l'essai a porté sur deux lots de 10 acares, le dépôt de poudre après opération étant 0 mg. 15 par centimètre carré.

Les résultats ont été les suivants :

M nombre de morts.

I nombre d'intoxiqués.

V nombre de vivants sans signes d'intoxications.

Concentrations de la poudre en S. N. P.	Lots	Résultats après			
		24 heures	48 heures	72 heures	96 heures
		M I V	M I V	M I V	M I V
1 p. 400	a	1 9 0	9 1 0	10 0 0	10 0 0
	b	3 7 0	7 3 0	7 3 0	10 0 0
1 p. 1.000	a	2 1 7	7 3 0	9 1 0	10 0 0
	b	0 2 9	8 3 0	8 6 0	9 2 0
1 p. 1.500.	a	0 1 9	1 5 4	7 3 0	8 2 0
	b	0 3 7	2 2 6	7 2 1	9 1 0
1 p. 2.000.	a	0 2 8	6 1 3	7 3 0	9 1 0
	b	0 2 8	2 1 7	4 6 0	9 1 0
Témoins	a	0 0 10	0 0 10	4 0 6	5 0 5
	b	0 0 10	0 0 10	4 0 6	4 0 6

On constate :

1° que le S. N. P. est toxique pour *Argas persicus*,

2° que la mort est obtenue après une période de temps plus longue que pour les triatomides,

(*) Voir note précédente. Toxicité du S. N. P. (thiophosphate O' diéthyl O paranitrophényl) sur des triatomides vecteurs de la maladie de CHAGAS. A. PELLOUX et PH. DECOURT, *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1949, t. XLII, n° 1-2, p. 22.

3^e qu'à la concentration de 1 p. 400, tous les acares sont tués en 4 jours au maximum et qu'aux concentrations plus faibles, jusqu'à 1 p. 2.000, ils sont presque tous tués dans le même temps (9 sur 10).

Essais d'émulsions. — Nous avons utilisé l'émulsion de rho-diatox à 5 o/o de S. N. P. diluée dans l'eau.

Le liquide est pulvérisé, à des concentrations différentes, sur des boîtes de PÉTRI, à raison de 1 mg. de liquide par centimètre carré (correspondant à 10 g. par mètre carré).

Pour chaque concentration l'essai a été fait sur deux lots de 20 acares chacun.

Les résultats ont été les suivants :

Concentrations en S. N. P.	Lots	Mortalité après			
		24 heures	2 jours	3 jours	4 jours
		M I V	M I V	M I V	M I V
1 p. 1.000 . . .	a	6 14	7 13	10 10	16 4
	b	3 17	8 12	12 8	16 4
1 p. 5.000 . . .	a	10 10	10 10	11 9	13 7
	b	8 12	9 11	9 11	9 11
1 p. 10.000 . . .	a	7 13	7 13	11 10	13 8
	b	3 17	5 15	9 11	18 1
1 p. 15.000 . . .	a	2 15 2	7 13	9 11	10 10
	b	3 17	6 14	8 12	9 11

On constate qu'après 4 jours l'émulsion a tué une proportion moins grande d'acares que la poudre aux concentrations à 1 p. 1.000, 1 p. 1.500 et 1 p. 2.000. La poudre se montre donc en définitive un peu plus active que l'émulsion. Pourtant les signes d'intoxications débutent plus tôt avec l'émulsion qu'avec la poudre. Nous avons déjà fait les mêmes constatations dans nos essais du S. N. P. sur triatomes.

Aux concentrations faibles l'émulsion de S. N. P. reste toxique pour une partie des acares. Même à la concentration de 1 p. 15.000 ; et bien que la proportion des acares survivants au 4^e jour soit la même que chez les témoins, on constate que 38 sur 40 (95 o/o) sont morts ou intoxiqués dès les premières 24 heures. A la

48^e heure, 32,5 o/o des acares sont morts, 67,5 o/o intoxiqués, alors que tous les témoins au même moment sont encore normaux.

Les résultats obtenus tant avec la poudre qu'avec l'émulsion, sont moins homogènes que les résultats précédemment obtenus par nous sur les triatomes. On peut se demander si ce manque d'homogénéité ne traduit pas l'existence de facteurs de S. N. P. résistance, au moins partielle, chez certains individus, analogues à ceux qui ont été étudiés par MISSIROLI et BETTINI pour la mouche domestique vis-à-vis du D. D. T.

Résumé. — Le S. N. P. est toxique pour *Argas persicus*. La poudre est légèrement plus active que l'émulsion bien que celle-ci fasse apparaître les signes d'intoxication plus rapidement que la poudre. Les *Argas* sont assez inégalement sensibles à la toxicité du S. N. P.

Aux concentrations inférieures à 1 p. 1.000 jusqu'à 1 p. 15.000 inclus, tous les acares sont rapidement intoxiqués, mais la proportion des morts n'est pas plus grande que chez les témoins. La concentration 100 o/o mortelle est un peu supérieure à 1 p. 1.000.

DERMATITES VERRUQUEUSES HYPERKÉRATOSIQUES

Par M. L. R. MONTEL (*)

En présentant à notre société ces quatre photographies de Dermatitis verruqueuses des pieds observés en Cochinchine je désire attirer l'attention des cliniciens sur les hyperkératoses des membres inférieurs si fréquentes sous les tropiques et dont la nosologie, l'étiologie et la pathogénie sont encore très obscures.

OBSERVATION I. — Il s'agit d'un Annamite PH. VAN C., âgé de 53 ans, originaire de Giadinh (Cochinchine).

Rien à signaler du côté des antécédents. N'a jamais eu de Pian ni de maladies vénériennes.

Serait malade depuis 4 ans. L'hyperkératose aurait débuté sur l'éminence hypothenar du pied droit. Depuis les lésions ont gagné progressivement pour occuper en grande partie la plante du pied en respectant le talon antérieur interne et moyen, le talon postérieur et la partie interne de la voûte (V. photo).

L'état général est excellent. Il s'agit d'un vaste placard de verrucosités confluentes allant de la dimension d'un grain de mil à celle d'une grosse lentille. Ces lésions sont sèches, verruqueuses, exubérantes, friables, séparées par des sillons profonds et irréguliers. Au niveau du

(*) Séance du 12 janvier 1949.



Fig. 1. — Hyperkératose verruqueuse plantaire.

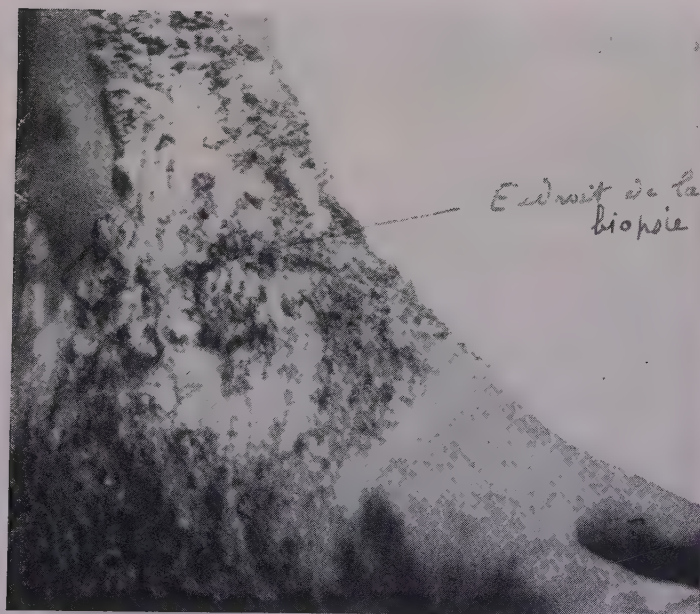


Fig. 2. — Hyperkératose de la cheville et du pied.



Fig. 3. — Hyperkératose plantaire verruqueuse.



Fig. 4. — Hyperkératose symétrique des membres inférieurs avec achromie et hyperchromie, et rétraction des orteils.

placard la peau est très épaissie et il est impossible d'y faire un pli. La pression forte est douloureuse.

Pas de ganglions inguinaux ni épitrochléens.

Notre collègue J. BABLET a bien voulu pratiquer l'examen histologique de cette lésion, en voici le résultat : « hyperkératose très marquée et épaississement correspondant des autres couches épidermiques. »

« Nombreux globes épidermiques. »

« Derme sclérosé et infiltré de lymphocytes et d'histiocytes au voisinage immédiat de la basale. Pas de polynucléaires, pas d'éosinophiles, pas de plasmocytes, pas de cellules géantes, pas de bacilles acido-résistants. »

« Tuméfaction nucléaire des épithéliums. »

« Ces caractères ne sont pas en faveur d'un lépreux ou d'une lésion syphilitique. Je crois qu'il s'agit de tuberculose verruqueuse. »

Mon observation qui date de 1935 est, je le reconnais, fort incomplète, elle ne note pas la présence ou l'absence de micro-abcès et à ce point de vue je n'ai pas conservé de souvenir précis. Elle ne parle pas non plus de bordure livide violacée comme on en voit dans certaines tuberculoses verruqueuses. La photo donne l'impression d'une hypochromie sur le bord externe du pied (cicatrice ?) et sous la voûte plantaire. Le fait de l'absence de ganglions cruraux et inguinaux n'est pas en faveur de la tuberculose mais ne saurait l'exclure absolument. L'examen histologique ne parle pas de micro-abcès ni de cellules géantes mais il signale de nombreux globes épidermiques probablement des pseudoglobes cornés comme on en a signalé dans la tuberculose verruqueuse.

J'avais envisagé à l'époque de l'observation le diagnostic possible de blastomycose verruqueuse ; mais il n'a pas été retenu par BABLET et il faut reconnaître que beaucoup de signes cliniques manquent pour l'affirmer. Ces temps derniers nous avons essayé avec BABLET de reprendre les blocs d'inclusion de 1935 pour déceler des champignons mais sans succès du fait que le matériel de coupes était presque épuisé. Il serait intéressant d'étudier de bonnes biopsies de lésions analogues au point de vue mycoses. On sait en effet combien le diagnostic clinique et histologique entre blastomycose et tuberculose verruqueuse est difficile.

L'examen histologique infirme le diagnostic de lésion pianique, la clinique aussi. Il n'y a par ailleurs aucune analogie entre les kératoses plantaires pianiques et l'hyperkératose de mon malade. Mais en Cochinchine il faut toujours penser au Pian.

J'admets donc dans ce cas la tuberculose verruqueuse.

La localisation des lésions pose un problème intéressant. J'ai observé en Cochinchine chez des sujets non tuberculeux de nombreux cas de localisations électives de la tuberculose verruqueuse à la plante des pieds. Cette localisation est rare en Europe ; elle s'explique facilement sous les tropiques par l'habitude qu'ont les indigènes de marcher pieds nus ; l'épiderme plantaire exposé par ce fait à de nombreux micro-traumatismes, a de fréquentes occasions d'être inoculé par un bacille de Koch provenant de crachats souillant le sol. Il serait utile, à ce point de vue et si de nouvelles observations se présentent, de savoir si un tuberculeux pulmonaire cracheur de bacilles cohabite avec le sujet atteint de tuberculose verruqueuse.

Il serait aussi très intéressant de savoir si, dans les pays d'Europe où les gens vont nu-pieds, la localisation de la tuberculose verruqueuse aux pieds est plus fréquente que dans les régions où tout le monde porte des chaussures.

OBS. II (mars 1935). — NGY. THI MIN, âgée de 32 ans originaire de Thû daumot (Cochinchine). L'hyperkératose du pied pour laquelle elle vient me consulter a débuté il y a 4 ans à la suite d'une éraflure banale du bord interne du pied gauche par une écharde de bois, guéri en quelques jours. La cicatrice de cette lésion est restée prurigineuse et par le grattage se sont développés des lésions verruqueuses à extension centrifuge.

Actuellement on constate sur le bord interne du pied, sa face dorsale et sur la cheville du même côté (V. photo) un vaste placard constitué par des verrucosités confluentes de la dimension d'un grain de mil à celle d'une lentille, nettement délimité, à bords irréguliers avec plages cicatricielles achromiques. Les lésions sont verruqueuses, sèches, exubérantes, acuminées par places et prurigineuses, à leur niveau la peau très épaissie ne peut être pincée, son aspect rappelle la peau de certains squales.

Il n'y a ni *micro-abcès*, ni ulcérations véritables. Quelques verrucosités sont décapitées par le grattage et surmontées d'une crotelle.

L'examen histologique que nous devons aussi à l'obligeance de J. BABLET conclut ainsi : « Hyperkératose marquée, globes épidermiques. » Sclérose du derme infiltré de lymphocytes, *quelques cellules géantes* « du type Langhans; réaction endothéliale des capillaires lymphatiques » et sanguins ; pas d'éosinophiles, pas de bacilles acido-résistants.

« Tuberculose verruqueuse probable à vérifier par inoculation au « cobaye » :

Dans ce cas la tuberculose me paraît plus évidente que dans le précédent. Cependant la présence de l'élément prurit pourrait faire soupçonner le Pian et l'inoculation par une écharde ligneuse amènerait à penser à une mycose analogue à celles que produisent les chromoblastomycoses. Mais, bien que la malade habite une région à endémie pianique, les antécédents pianiques manquent et l'histopathologie n'est pas celle du Pian ; le microscope n'a pas permis de mettre en évidence des éléments mycosiques.

Les réflexions suggérées par le 1^{er} cas en ce qui concerne la localisation s'appliquent aussi à cette malade.

OBS. III. — LE VAN TIEH, Annamite, 28 ans. Dermite verruqueuse de la plante du pied gauche avec hyperkératose et fissuration. Etiologie inconnue. Le diagnostic peut hésiter entre tuberculose verruqueuse et blastomycose ; le Pian n'est pas complètement exclu. L'examen histopathologique n'a pu être pratiqué. L'analogie morphologique avec l'observation I est frappante.

OBS. IV. — La 4^e photographie est celle d'une femme de 68 ans, LUONG THI THANG, vue à Saïgon en 1935. Je joins cette photo aux trois précédentes bien que l'observation en ait été égarée. Comme on le voit il s'agit ici d'une lésion symétrique, verruqueuse, prurigineuse, lichénifiée s'accompagnant à sa partie supérieure de plaques de leuco-mélanodermie et du côté des orteils d'épaississement de la peau avec un certain degré de rétraction.

L'examen histopathologique n'a pu être pratiqué.

J'ai observé fréquemment des lésions semblables en Cochinchine chez des individus âgés. Mon impression est qu'il s'agissait dans beaucoup de cas de séquelles cutanées de Pian tertiaire ou de mycose à champi-

gnons imparfaits (Blastomycose). Cette dernière hypothèse cadre mal avec les symptômes cliniques ; on ne voit en effet ni ulcération, ni micro-abcès. Le diagnostic de tuberculose verruqueuse n'est pas exclu bien que la symétrie des lésions ne soit pas en sa faveur ; c'est donc le type du « cas pour diagnostic » ; celui qui me satisferait le plus serait : hyperkératose pianique tertiaire, mais il n'explique pas la symétrie. On peut admettre aussi qu'il s'agit d'une lichénification secondaire sur terrain pianique.

Les Américains du Sud attribuent certaines dermatites verruqueuses des pieds et des jambes à la leishmaniose qui n'a jamais été signalée en Cochinchine. AL. CARRION et E. KOPPISH ont signalé à Porto-Rico des dermatites verruqueuses dues à la chromoblastomycose. D'après NERY GUIMARAES le « mossy-foot », qui est aussi une dermatite verruqueuse dont l'aspect est analogue à celui de notre observation II, serait un syndrome qui peut être réalisé par l'éléphantiasis, le pian, les caratés, la syphilis et les leishmanioses tous compliqués de streptococcies. PAUTRIER, de BEURMANN et GUGEROT ont signalé des sporotrichoses verruqueuses.

Mon but en publiant ces quatre photographies est surtout de susciter de nouvelles observations mieux étudiées que les miennes pour élucider cet intéressant problème de dermatologie exotique.

RÉSUMÉ

Présentation de trois observations de dermatites verruqueuses observées en Cochinchine. L'attention des cliniciens est appelé sur les hyperkératoses des membres inférieurs si fréquentes dans les tropiques et dont la nosologie, l'étiologie et la pathogénie sont encore très obscures.

BIBLIOGRAPHIE

- CARRION (AL.) et KOPPISH (E.). — *Un cas de chromoblastomycose à Porto-Rico. Dermatite verruqueuse.*
- CORNEJO (ANDRES). — *Cas de leishmaniose cutanée américaine d'aspect peu commun.* Octava reunion de la Soc. Argentina regionale Santiago del Estero, 1933.
- GUIMARAES (NERY). — *Manifestations pianiques tardives ressemblant cliniquement aux caratées tertiaires.* *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1947, t. 45, fasc. 2.
- GONZALES (GUSTAVIO) et OLIVERA Y SILVA (M.). — *La leishmaniose forestière américaine forme verruqueuse.* Novena reunion de la Soc. Argentina de Patologia regionale Mendoza, oct. 1935.

DONNÉES ETHNOGRAPHIQUES RELATIVES
AUX TRIBUS D'INDIENS KARAJAS ET JAVAHES
DU MATTO GROSSO (BRÉSIL CENTRAL)

Par R. MAUFRAIS (*)

Il existe au Brésil une tribu d'indiens appelés « Chavantes » particulièrement réfractaires aux avances de la civilisation. Le massacre de toutes les expéditions s'aventurant sur leur territoire décida le gouvernement brésilien à envoyer sur place une mission pacificatrice.

Je fus affecté à cette mission au titre d'observateur étranger. Après trois mois d'un voyage lent, parfois pénible, dans une nature encore vierge où nous dûmes tailler notre piste au « matchette », nous arrivâmes enfin au « territoire interdit des Chavantes ». Après plusieurs tentatives d'approche, nos efforts se conclurent par un échec et nous battîmes en retraite sous une grêle de flèches. La mission descendit alors 1.800 km. de rivière et la presque totalité du cours du Rio das Mortes ce qui lui permit de pénétrer l'intimité de certaines tribus riveraines, en particulier les indiens Karajas et Javahès, de race Guarani-Tupi.

Voici, très brièvement résumées les caractéristiques ethnographiques de ces peuplades primitives.

Hommes, femmes et enfants sont uniformément tatoués d'arabesques originales de teinte rouge et bleue parfaitement indélébile qui prêtent à leur physique un aspect rébarbatif. Les tatouages faciaux composés de deux cercles apposés sur les pommettes sont la marque distinctive de leur tribu. Une palme de bois de « Saran » taillée et polie avec des arêtes de coquillages est plantée dans leur lèvre inférieure, pendant jusqu'à mi-poitrine.

Ces tatouages sont l'objet principal de rites sacrés immuables. Voici la scène (en quelque sorte d'initiation, puisque réservée aux individus atteignant leur puberté) à laquelle j'ai pu assister : Le sorcier rassemble les jeunes gens du village, et revêtu de ses ornements de fête en fibre de cocotiers de fleurs et de plumes d'araras, opère devant sa case. Les jeunes gens sont allongés sur une natte d'écorce ; le sorcier s'agenouille auprès d'eux et les marque tout d'abord de l'empreinte d'une pipe de terre chauffée au rouge. Il burine ensuite la brûlure avec une pointe en os et mêle au sang de

(*) Séance du 12 janvier 1949.



Fig. 2. — Mère indienne et son enfant
(Rio Das Mortes).



Fig. 1. — Type indien Javahé (Rio Das Mortes).
Palmes de bois enfilées dans la lèvre inférieure.



Fig. 4. — Indienne Javahé exécutant des tatouages
sur la peau de son époux.



Fig. 3. — Vieille indienne Karaja filant du chamire
sur le seuil de sa case (village de Santa Isabel, Matto Grosso).

la blessure une teinture formée par la mixture d'un jus de fruit appelé « Génipapo » et de noir de fumée.

L'opération terminée, le sorcier exhibe une sorte de banc de forme oblongue s'élevant à 30 cm. au-dessus du sol gravé de bas relief figurant à la manière rupestre des animaux de la forêt et des indiens les poursuivant. Les uns après les autres les jeunes indiens viennent s'asseoir sur ce banc : le sorcier penché sur eux saisit à deux doigts la lèvre inférieure la retourne puis la traverse de part en part sans la moindre hésitation. Le patient ne manifeste aucun signe de douleur, les plaies ne s'infectent jamais cicatrisant au contraire très rapidement.

Le corps des indiens est uniformément couvert d'une sorte de patine huileuse qui le protège des piqûres de moustiques pullulant dans cette région ; l'organe génital mâle est repoussé à l'intérieur des bourses, puis ligaturé avec une fibre dès le plus jeune âge, de manière à le protéger des moustiques et surtout d'un poisson microscopique hypothétique appelé « candiru » par les indigènes et qui suivant leurs dires, attiré par l'urine, pénètre dans l'urèthre, envahit le système urinaire jusqu'à se multiplier et à provoquer une hémorragie entraînant rapidement la mort de l'individu atteint. La pratique de ce mode de protection entraîne l'atrophie partielle du membre (expliquant en partie la frigidité sexuelle des indiennes qui ne s'adonnent à l'acte conjugal que par besoin de reproduction). L'acte sexuel est public ; les participants couchés sur le côté de manière à pratiquer la « caresse hindoue » (suivant les préceptes hindous), discutent librement avec les personnes présentes, mangeant même et prouvant leur satisfaction par de nombreuses éructations et flatuosités.

Les Karajas pratiquent le « viol collectif » à l'occasion des fêtes de « l'aruana ». La victime en général est une femme répudiée par son mari ou « une sacrilège » qui a surpris la fabrication d'objets et parures de danses, exclusivement réservés à la vue de l'homme. Ces jours-là, toutes les tribus avoisinantes sont conviées, et un grand banquet s'organise dont la femme formera en quelque sorte le plat de résistance. Les femmes et les enfants doivent obligatoirement assister au viol à titre d'exemple. Si la femme sacrifiée ne meurt pas, elle est envoyée à la case des prostituées qui ont pour charge de distraire les jeunes gens célibataires. Ceux-ci, de par la loi indienne, ne doivent pas travailler, jusqu'à ce qu'ils prennent femme. Ils vivent aux frais de la collectivité. La polygamie est admise et même pratiquée, mais l'homme généralement paresseux se contente d'une seule épouse, car, toujours de par la loi, l'indien peut posséder plusieurs femmes à condition de subvenir à leurs besoins... ce qui fait réfléchir les amateurs polygames.

Le mariage est précédé d'une épreuve de force destinée à prouver la valeur du guerrier ; généralement il est obligé de lutter avec un énorme poisson « le pirarucu » mis en réserve dans une vasque peu profonde. L'indien doit saisir le poisson par les ouïes et le jeter sur le sable hors de la vasque. Ce poisson atteint jusqu'à 3 m. de longueur ; l'étreinte de ses mâchoires plates et dépourvues de dents peut être mortelle.

Après l'épreuve de force le sorcier rassemble les époux sur la place du village et leur prodigue ses conseils. Les jeunes gens sont alors mariés et vivent dans la même case. Ils s'astreignent cependant à faire natte à part, car, s'ils sont mariés aux yeux de la loi, ils ne le sont pas organiquement. En général ils emploient une semaine ou deux (vivant dans une intimité propice) à faire connaissance. Cette époque de flirt pré-nuptial se termine suivant l'expression de l'indien lorsque « les deux jeunes gens ne se regardent plus avec des yeux curieux mais affectueux » ; c'est alors que s'accomplit la possession publique.

Les indiens adorent les enfants. Ils ont un grand respect pour les morts qu'ils pleurent pendant une longue période. Les défunts sont enterrés dans une cavité où ils peuvent se mouvoir à l'aise et lorsqu'ils sont en décomposition, tassés dans des urnes funéraires.

Les photos rapportées par l'expédition que je vous présente montrent les caractères morphologiques externes de ces primitifs vivant sans aucun appui de la part des blancs, absolument livrés à eux-mêmes dans une nature éminemment hostile et pour conclure il serait à souhaiter que cessent toutes les tentatives de soi-disant civilisation qui ne font que dégénérer ces individus et les asservir.

Les indiens paraissent heureux, ils ignorent le travail organisé, n'ont aucune croyance bien définie (sinon l'adoration des éléments).

RÉSUMÉ

Exposé relatif aux caractères morphologiques des tribus primitives d'indiens Karajas et Javahés du Matto Grosso (Brésil Central) livrées à elles-mêmes dans une nature hostile ; relation concernant les mœurs et les coutumes nuptiales de ces populations.

MÉMOIRES

ISOLEMENT D'UN ULTRAVIRUS
DANS UN FOYER D'ICTÈRE ÉPIDÉMIQUE
SÉVISSANT EN OUBANGUI (A. E. F.)2^e note : étude expérimentale.

Par A. PELLISSIER (*)

Dans une note préliminaire nous avons rapporté ici-même, avec R. LUMARET, les données cliniques et épidémiologiques concernant un foyer d'ictère épidémique sévissant dans la région de Bossangoa, en Oubangui.

L'isolement d'un ultravirus a pu être pratiqué 3 fois à partir du sang de malades présentant une maladie avec ictère et 1 fois à partir du sang d'un malade présentant une maladie anictérique avec signes de myocardite.

C'est l'étude expérimentale de ce virus, poursuivie à l'Institut Pasteur de Brazzaville, qui fait l'objet de cette note.

Qu'il nous soit permis d'exprimer notre gratitude à M. le professeur J. M. MONTELLIER et à M. le professeur agrégé LAFFARGUE, de la Faculté de Médecine d'Alger, qui ont bien voulu se charger de nos examens anatomo-pathologiques.

SOUCHES ISOLÉES

Nous avons déjà signalé les conditions dans lesquelles cet isolement a été effectué. Le sang des malades, avant de nous parvenir à l'Institut Pasteur de Brazzaville, étant resté au moins 2 jours à la température ordinaire, si ce n'est davantage.

Souche Sebam. — Malade ayant présenté un ictère fébrile bénin. Sang prélevé le 3^e jour de l'ictère, et recueilli sur citrate de soude. Inoculation au cobaye par voie intrapéritonéale de 2 cm³ de sang. Cette souche a régulièrement donné chez le cobaye une maladie expérimentale caractérisée par de la fièvre, entre 40° et 41°, un amaigrissement progressif, la mort ne survenant qu'au bout de 1 mois et demi à 2 mois. L'un des passages a été fait avec filtration du sang sur Seitz. La souche a subi 7 passages sur cobaye, par inoculation de sang du cœur dans le péritoine ou sous-cutanée. Puis elle a été passée sur singe, lequel a fait une courbe

(*) Séance du 12 janvier 1949.

fébrile irrégulière pendant 2 mois et demi. A ce moment l'animal a été sacrifié agonisant et un passage sur cobaye par voie intrapéritonéale a de nouveau été pratiqué. Enfin le passage suivant a été fait par inoculation intracérébrale au cobaye et à partir du cerveau de cet animal des souris ont été inoculées par voie intracrânienne. Les souris sont mortes les 8^e et 9^e jour en présentant les signes cliniques de la souche neurotrophe. La souche a été alors abandonnée.

Souche Koffebona. — Malade ayant présenté un ictère fébrile bénin. La souche n'a subi que deux passages sur cobaye et a provoqué une maladie fébrile mortelle en 21 et 10 jours. Elle a été ensuite abandonnée par manque de temps.

Souche Danefio. — Malade ayant présenté une myocardite fébrile, sans ictère. L'inoculation intrapéritonéale de 2 cm³ de sang du malade au cobaye a provoqué une réaction fébrile après une incubation de 15 jours. L'animal a été sacrifié le 22^e jour et le passage suivant a donné chez les deux animaux inoculés la maladie typique mortelle le 10^e-11^e jour. Le passage suivant, par voie intracérébrale au cobaye, a donné une maladie mortelle en 9 jours et les souris inoculées par voie intracrânienne à partir du cerveau d'un des cobayes précédents ont présenté la maladie typique de la souche neurotrophe, avec mort le 7^e jour. La souche a été ensuite abandonnée.

Souche Ten. — Ce malade a présenté une affection mortelle (Cf. Note préliminaire) et le sang a été prélevé la veille de la mort. Isolement de la souche par inoculation sous-cutanée de sang au cobaye. Les passages successifs ont été effectués par inoculation intrapéritonéale de sang total, de sérum, de foie, de cerveau, etc... Le virus a subi 13 passages et le 14^e est actuellement en cours. Les 6 premiers passages ont donné une affection mortelle en 9 à 12 jours, sans incubation. A partir du 7^e passage une incubation de 3 à 7 jours est apparue et la mort a été quelquefois retardée, jusqu'à 22 jours dans un cas. Il semble donc qu'il y ait une certaine atténuation de la virulence et l'explication en est sans doute dans le fait que les passages ont été effectués avec le sang ou les organes d'animaux sacrifiés agonisants, en fin de maladie.

Dès le second passage sur cobaye, la souche a été passée par voie intracérébrale sur cobaye d'abord, puis sur souris : elle constitue la souche neurotrophe qui a subi 10 passages de cerveau à cerveau de souris (le 11^e passage est actuellement en cours). Le 4^e passage a été effectué avec un filtrat sur bougie L3 d'une émulsion cérébrale à 1/100. La souris est tuée le 6^e-7^e jour avec une régularité remarquable après avoir présenté les signes cliniques que nous décrirons plus loin.

Les tableaux suivants donnent les détails des passages de la souche Ten normale et de la souche Ten neurotrophe.

Souche Ten normale.

Dates	Inoculations	Animal	Maladie expérimentale
9-1-48	S.-cut. Sang malade.	C. 3.748	Incub. = 19 jours. Fièvre. Mort 30 j.
9-2-48	Périt. Sang C. 3.748.	C. 3.797	Incub. = 0. Mort 12 ^e jour.
20-2-48	Périt. Foie C. 3.797.	C. 3.813	Incub. = 0. Mort 12 ^e jour.
3-3-48	Périt. Sang C. 3.813.	C. 3.834	Incub. = 0. Mort 9 ^e jour.
12-3-48	Périt. Globules lavés.	C. 3.843	Incub. = 0. Mort 9 ^e jour.
20-3-48	Périt. Leucocytes lavés.	C. 3.857	Incub. = 0. Mort 8 ^e jour.
30-3-48	Périt. Cerveau.	C. 3.877	Incub. = 3 j. Mort 10 ^e jour.
8-4-48	Périt. Sang.	C. 3.898	Incub. = 3 j. Mort 9 ^e jour.
16-4-48	Périt. Sang.	C. 3.945	Incub. = 5 j. Mort 11 ^e jour.
26-4-48	Périt. Sang.	C. 3.997	Incub. = 3 j. Mort 9 ^e jour.
3-5-48	Périt. Sêrum.	C. 4.015	Incub. = 4 j. Mort 22 ^e jour.
18-5-48	Périt. Sang.	C. 4.056	Incub. = 7 j. Mort 12 ^e jour.
15-6-48	Périt. Sang (20 jours de conservation à - 8°).	C. 4.119	Incub. = 0. Mort 7 ^e jour.

Souche Ten neurotrope souris.

Dates	Inoculations	Animal	Maladie expérimentale
9-2-48	Intracérébrale. Sang C. 3.748	C. 3.796	Fièvre 41°-42°. Sacrifié 11 ^e jour.
19-2-48	Intracérébrale. Cerveau.	S. 321	Convulsions. Mort 6 ^e jour.
26-2-48	Intracérébrale. Cerveau.	S. 327	Convulsions. Mort 7 ^e jour.
3-3-48	Intracérébrale. Cerveau	S. 336	Convulsion. Mort 7 ^e jour.
10-3-48	Intracérébrale. Cerveau.	S. 402	Convulsions. Mort 10 ^e jour.
	Filtration L ¹ .		
2-4-48	Cerveau 13 j. à - 8°.	S. 423	Convulsions. Mort 7 ^e jour.
15-4-48	Cerveau 8 j. à - 8°.	S. 456	Convulsions. Mort 7 ^e jour.
29-4-48	Cerveau 9 j. à - 8°.	S. 496	Convulsions. Mort 6 ^e jour.
14-5-48	Cerveau 10 j. à - 8°.	S. 586	Convulsions. Mort 6 ^e jour.
31-5-48	Cerveau 13 j. à - 8°.	S. 643	Convulsions. Mort 6 ^e jour.
11-6-48	Cerveau 7 j. à - 8°.	S. 665	Convulsions. Mort 6 ^e jour.

MALADIE EXPÉRIMENTALE

Nous envisagerons successivement la maladie expérimentale causée par le virus normal et par le virus neurotrope. Il est bien entendu que chaque animal sacrifié fait l'objet de contrôles bactériologiques et parasitologiques. Il nous est arrivé d'avoir des animaux faisant des complications microbiennes, ils ont été éliminés. Par contre, nous n'avons jamais mis en évidence de spirochètes ni dans le sang, ni dans les organes, ni dans les urines des animaux en expérience.

Souche normale.

Cobaye. — A l'exception de la souche Sebam dont la virulence était inférieure aux autres souches pour tous les animaux de laboratoire, le virus donne au cobaye une maladie expérimentale aiguë mortelle en 8 à 12 jours. Il n'y a pas d'incubation, ou du moins elle est si courte qu'elle est masquée par la réaction fébrile de 24 heures succédant à toute inoculation intrapéritonéale de sang. Dès le lendemain de l'inoculation, la température est à 40°, et se maintient entre 40° et 41° pendant la durée de la maladie. La mort est toujours précédée d'une hypothermie brutale durant quelques heures et survenant surtout au cours de la dernière partie de la nuit ou de la matinée (fig. 1).

Au cours de cette maladie rapide, l'animal perd environ le 1/3 de son poids, et cet amaigrissement est nettement perceptible à partir des 6^e au 8^e jour.

La formule sanguine subit de légères modifications : augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des monocytes. Voici la moyenne enregistrée sur 10 animaux :

	A l'inoculation	Après 9 jours de maladie
Polynucléaires neutrophiles.	43,4	58,6
» éosinophiles.	2	1
» basophiles.	0,3	0
Monocytes.	19,6	6,2
Lymphocytes.	34,7	34,2

A l'autopsie, les animaux n'ont jamais présenté de teinte ictérique des téguments, des muqueuses ni du tissu cellulaire sous-cutané. Sans que ce soit absolu, on peut dire que les lésions constatées présentent deux types différents suivant la durée de la maladie :

Chez un cobaye mort en 8 à 10 jours, on constate une congestion généralisée des organes abdominaux et une teinte hémorragique du péritoine et du tissu cellulaire sous-cutané.

Chez un cobaye mort en 11 à 12 jours, on constate les mêmes lésions de congestion au niveau des organes abdominaux, sauf pour le foie qui est plus ou moins décoloré et jaunâtre.

Les lésions microscopiques confirment cette différence :

Foie : type congestionné. — Congestion généralisée. Etat de clarification des cellules hépatiques dans la région centro-lobulaire, atteignant parfois la périphérie de certains lobules. Les cellules de KUPFFER sont chargées de pigment noir et ocre.

Type décoloré. — Congestion généralisée. Dégénérescence graisseuse péricentrolobulaire. Pigmentation des cellules de KUPFFER.

Rate. — Hyperplasie réticulaire et folliculaire. Production de nombreux monocytes et macrophagie importante portant sur du pigment ocre et noir. On trouve parfois également de nombreux polynucléaires.

Rein. — Pas de lésion parenchymateuse. Congestion plus ou moins importante des capillaires, surtout glomérulaires.

Surrénale. — Congestion simple.

Nous retrouvons en somme chez le cobaye l'atteinte élective du foie signature de la maladie humaine.

Souris. — Les 32 souris inoculées avec les différentes souches, que ce soit par voie intrapéritonéale ou par voie intracérébrale, n'ont jamais rien présenté. La souris est insensible au virus normal. Nous verrons par contre qu'après passage sur cerveau de cobaye, le virus s'adapte facilement au cerveau de souris.

Rat. — Le rat n'a fait aucune réaction après inoculation de la souche Sebam. La souche Ten a donné chez l'un d'entre eux une légère réaction fébrile du 8^e au 15^e jour sans atteinte de l'état général.

Lapin. — Un lapin, inoculé par voie intrapéritonéale, a présenté, après une incubation de 2 jours, une courbe fébrile irrégulière et a été sacrifié agonisant le 45^e jour. Il a présenté un amaigrissement considérable et était véritablement squelettique le jour de sa mort. A l'autopsie, on a constaté une congestion énorme du foie et des reins. L'examen microscopique a confirmé ces lésions de stase et de congestion. Dans le foie existaient en outre des lésions dégénératives des cellules : celles-ci étaient plus petites que normalement, le cytoplasme contenait des inclusions vacuolaires et le noyau était de taille irrégulière.

Singe cercopithèque. — Trois animaux ont été inoculés avec la souche Sebam, deux par voie intrapéritonéale et un par voie intracérébrale.

Singe n° 116 (*Cercopithecus cephus*). Inoculation intrapéritonéale. Dès le lendemain, s'amorce une fièvre qui va évoluer irrégulièrement, avec des ondulations, pendant 2 mois et demi. L'état général a été peu touché, mais un amaigrissement progressif a été noté. La maladie s'est terminée par la guérison.

Singe n° 118 (*Cercopithecus l'haesti*). Inoculation par voie intrapéritonéale. Incubation de 2 jours. Puis courbe fébrile irrégulière avec amaigrissement progressif. L'animal a été sacrifié agonisant après 2 mois de maladie. L'autopsie a montré une teinte ictérique très nette du tissu conjonctif sous-cutané, un foie congestionné et extrêmement friable. Les lésions microscopiques ont été les suivantes :

Foie. — Congestion importante et présence de pigment biliaire. Désorganisation des travées dans quelques lobules. Petits nodules inflammatoires à cellules rondes. Clarification des cellules hépatiques dans les régions péricentrolobulaires.

Rate. — Congestion et disparition presque complète des corpuscules de Malpighi.

Rein. — Congestion et grande quantité de pigment biliaire dans les tubés.

Singe n° 119 (*Cercopithecus l'haesti*). Inoculation intracérébrale. L'animal a présenté une courbe fébrile analogue à celle du singe précédent mais avec une atteinte moindre de l'état général et a guéri.

Chimpanzé. — Le cas de cet animal est très intéressant.

Il a été inoculé le 12-1-1948 avec la souche Sebam. Sans incubation, il a fait une courbe fébrile à 40°-41° pendant 1 mois, sans grosse atteinte de l'état général. Guérison le 15-2-1948. Une prise de sang est faite le 5-3 (3 semaines après la guérison clinique) et une épreuve de séro-protection est pratiquée sur souris avec la souche neurotrope : elle est négative (nous y reviendrons plus loin).

L'animal est réinoculé le 12-3-1948 (1 mois après la guérison clinique).

que) avec la souche Ten normale (fig. 2). Sans incubation, l'animal fait une très forte réaction fébrile, atteignant 42° au 10^e jour, avec atteinte sévère de l'état général et amaigrissement rapide. Les 21^e et 22^e jours l'animal est très fatigué, hypothermique, et reste continuellement couché. Puis la maladie tourne court, la convalescence est rapide et en quelques semaines l'animal a repris son entrain et ses jeux. Fin de la maladie le 2-4-1948.

Le 3-5-1948 (1 mois après la guérison clinique de la seconde atteinte) l'animal est réinoculé avec la souche T en normale. Cette fois, l'incubation est de 19 jours est la maladie débute par de l'hypothermie avec atteinte rapide de l'état général. A ce moment, la présence du virus dans le sang du chimpanzé est confirmée par inoculation au cobaye. L'animal fait ensuite une courbe fébrile durant 3 semaines et, une fois de plus guérit.

Le virus de l'ictère épidémique de Bossangoa ne donne donc pas d'immunité, nous reviendrons plus loin sur cette question.

Chien. — Un chien de race indigène a été inoculé par voie intrapéritonéale avec la souche Ten (fig. 3). L'animal a présenté une forte réaction fébrile avec amaigrissement considérable et a été sacrifié agonisant le 17^e jour.

A l'autopsie, il n'a pas été constaté de teinte ictérique des téguments, des muqueuses ni du tissu cellulaire sous-cutané. Mais le foie était fortement hypertrophié et de couleur jaune chamois. Rate et reins normaux. Epanchement péricardique citrin, cœur mou et décoloré.

Les lésions microscopiques étaient :

Foie. — Cet organe ne présente pas les lésions dégénératives que l'on pouvait attendre d'après l'aspect macroscopique. Les cellules centrolobulaires sont cependant très régulièrement très augmentées de volume et clarifiées. Les 2 ou 3 rangées périphériques restant seules les petites et normalement foncées. Quelques nodules lymphoïdes dans les espaces porte.

Cœur. — Myocardite interstitielle et petits nodules lymphoïdes.

Rein et rate. — Normaux.

En résumé : que ce soit chez le cobaye, le lapin, le chien ou le singe, on retrouve dans la maladie expérimentale, plus ou moins marquée, l'atteinte élective du foie par le virus. Cette atteinte est caractérisée par des lésions des cellules de la région péricentrolobulaire, et va de la simple clarification à la dégénérescence graisseuse massive.

Souche neurotrope souris.

La souche neurotrope souris a été obtenue après passage du virus sur l'encéphale du cobaye.

Passage de la souche Ten normale sur cerveau de cobaye. — L'inoculation intracérébrale au cobaye de 1/10 de centimètre cube de sang de cobaye faisant la maladie normale, donne une maladie fébrile, sans incubation, entraînant la mort de l'animal entre le 9^e et le 15^e jour (fig. 4). Les passages successifs de cerveau à cerveau chez le cobaye donne une maladie régulièrement mortelle en 9-12 jours.

L'autopsie des animaux montre une congestion des organes abdominaux et une congestion plus ou moins importante des méninges. L'examen microscopique montre une congestion intense des méninges et des vaisseaux cérébraux, surtout corticaux. Petits raptus hémorragiques dans la substance cérébrale. Les gaines de ROBIN-VIRCHOW sont infiltrées de sang et parfois de plasmocytes et de lymphocytes.

Passage de cerveau de cobaye à cerveau de souris, puis de cerveau de souris à cerveau de souris. — L'inoculation intracérébrale d'une émulsion de cerveau de cobaye à la souris a donné dans chaque cas une maladie expérimentale, qui s'est conservée et affirmée par passages de souris à souris. Les animaux meurent régulièrement le 6^e-7^e jour.

Les souris inoculées ne présentent aucun symptôme jusqu'aux quelques heures qui précèdent la mort. L'animal présente alors des troubles nerveux à type convulsif et meurt dans une crise de contracture.

Les troubles nerveux surviennent par crises durant de 5 à 30 secondes, dans l'intervalle desquelles les animaux se comportent normalement au début, mais bientôt présentent de l'hyperexcitabilité aux bruits et aux diverses excitations physiques extérieures. La simple levée du couvercle de la boîte provoque parfois des bonds importants.

Les crises se présentent sous forme de soubresauts, de mouvements brusques et répétés et surtout de convulsions. L'animal se met par exemple à tourner en rond plusieurs fois de suite et est brusquement secoué de convulsions atteignant soit les quatre membres, soit les membres antérieurs, soit l'antérieur et le postérieur du même côté. La fin de la crise est souvent marquée par une contraction tonique, succédant aux secousses cloniques. On a alors quelquefois l'impression que l'animal est mort, mais tout cède brusquement et la souris se remet à tourner dans sa boîte.

La mort survient toujours à la fin d'une crise convulsive, plus ou moins longue, dans un soubresaut final au cours duquel le dos est fortement voûté par une flexion de la colonne vertébrale dorsale supérieure et les membres postérieurs sont en extension forcée.

Les lésions anatomo-pathologiques du cerveau sont caractérisées par une congestion généralisée des méninges et de l'encéphale. Infiltration plus ou moins importante de plasmocytes, de lymphocytes et parfois de polynucléaires dans la pie-mère et dans les gaines périvasculaires. Il existe en général quelques discrets raptus hémorragiques.

Passages de la souche neurotrope souris sur divers animaux par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale.

Souris. — Pas plus que la souche normale, la souche neurotrope ne provoque aucune réaction chez la souris inoculée par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale.

Rats. — Le rat est par contre plus sensible, semble-t-il, à la souche neurotrope qu'à la souche normale. Il réagit par une courbe fébrile et dans un cas la maladie expérimentale fut mortelle.

Cobaye. — Le cobaye inoculé par voie intrapéritonéale fait une maladie expérimentale en tous points analogue à la maladie obtenue avec la souche normale. Ceci était tout au moins vrai après 6 passages sur souris de la souche Ten neurotrope.

L'inoculation intracérébrale a provoqué une courbe fébrile et la mort en 10 et 12 jours, mais l'un des animaux a présenté de plus quelques signes nerveux à type convulsif.

Lapin. — Deux animaux inoculés par voie sous-cutanée sont morts le 5^e et 9^e jour après avoir présenté une forte réaction fébrile et des signes nerveux à type convulsif. A l'autopsie des animaux, on a constaté de la congestion des organes abdominaux et une paralysie vésicale très nette. Les lésions cérébrales étaient constituées par de la congestion méningée, sans lésions histologiques (fig. 5).

Singe. — Un cercopithèque *cephus* a été inoculé par voie intrapéritonéale et a présenté une courbe fébrile pendant 3 semaines, sans atteinte de l'état général et a guéri (fig. 6). Un mois plus tard cet animal a été réinoculé avec la même souche neurotrope et a présenté, après une incubation de 15 jours une courbe fébrile qui a duré un mois.

Pas plus que la souche normale, la souche neurotrope ne semble conférer d'immunité.

CARACTÈRES DU VIRUS

Nous envisagerons successivement les caractères du virus normal et ceux du virus neurotrope, qui, comme nous allons le voir, sont sensiblement identiques.

Virus normal.

Siège du virus. — Chez le cobaye les principaux organes sont virulents au même titre que le sang : foie, rate, rein, surrénale, cerveau. La maladie expérimentale obtenue est identique quel que soit le produit virulent utilisé. Dans le sang il nous a été impos-

sible de déterminer le siège du virus : le sérum, les globules rouges lavés et la couche leucocytaire se sont montrés d'une égale virulence. Il semble donc bien que le virus siège à la fois dans les humeurs et les cellules.

Présence du virus dans le sang au cours de la maladie et après. — Après une inoculation intrapéritonéale chez le cobaye, on met en évidence la présence du virus dans le sang circulant moins de 24 heures après l'inoculation. Le sang recueilli par ponction du cœur à ce moment et injecté à un cobaye neuf à la dose de 1 cm^3 , donne à celui-ci une maladie mortelle typique, avec cependant une incubation de 4 jours.

Chez le cobaye et chez le singe le virus est présent dans le sang pendant toute la durée de la maladie, même dans les cas d'affection prolongée, comme c'est le cas avec la souche Sebam.

Il est même présent pendant la convalescence, après la guérison clinique. Chez le chimpanzé, après la très belle réaction fébrile obtenue par la première inoculation de la souche Ten, nous avons prélevé du sang 14 jours après la fin de la fièvre, espérant avoir ainsi un sérum immunisant. Devant l'insuccès obtenu avec le test de séro-protection (voir plus loin) nous avons inoculé ce sérum au cobaye et avons obtenu une maladie typique mortelle.

Il en est de même chez l'homme. En effet nous avons testé au point de vue séro-protection un sérum de malade de Bossangoa, sérum prélevé à la fin de la maladie, en pleine convalescence : sérum Agamana. Ce sérum n'avait aucun pouvoir protecteur sur la souche neurotrope et le cobaye inoculé a fait également une maladie mortelle, après une incubation de 10 jours.

Virulence du sang. — Avec la souche Ten le sang de cobaye est d'une virulence extrême. L'inoculation de 1 cm^3 d'une dilution à $1/100.000$ en eau physiologique donne une maladie expérimentale tout à fait normale. Avec une dilution à $1/200.000$, on note une incubation de 3 jours. Dans un cas le sang a été virulent dilué à $1/500.000$.

Filtration. — Une dilution de sang à $1/100$ a été filtrée sur Seitz et l'inoculation du filtrat stérile a donné au cobaye une maladie mortelle typique.

Action de la température. — Un chauffage à 60° pendant 1 heure ne tue pas complètement le virus dans le sérum sanguin. L'inoculation donne au cobaye une maladie mortelle après une incubation de 12 jours.

Un chauffage à 60° pendant 2 heures rend le sérum avirulent.

A la température du laboratoire ($+25^\circ$) le sang virulent conservé à l'abri de la lumière et inoculé au cobaye après des délais différents a donné les résultats suivants :

Après 2 jours : maladie mortelle, incubation de 3 jours.

Après 3 jours : maladie mortelle, incubation de 4 jours.

Après 5 jours : maladie mortelle, incubation de 4 jours.

Après 10 jours : maladie mortelle, incubation de 5 jours.

Après 15 jours : maladie mortelle, incubation de 8 jours.

Après 20 jours : aucune réaction.

Cette résistance du virus à la température ordinaire explique les conditions de l'isolement des différentes souches.

Après conservation au frigidaire à $+10^{\circ}$, les résultats sont :

Après 5 jours : maladie mortelle normale.

Après 10 jours : maladie mortelle, incubation 3 jours.

Après 20 jours : maladie mortelle, incubation 3 jours.

Après 30 jours : maladie mortelle, incubation 5 jours.

Après 2 mois : maladie mortelle, incubation 10 jours.

Action des antiseptiques. — Nous avons seulement étudié l'action du formol à 5 o/oo et du phénol à 10 o/oo. Comme pour la chaleur, et la conservation à basse température, ces antiseptiques avant de tuer le virus provoquent une atténuation qui se traduit par une augmentation de la période d'incubation. Mais la maladie, une fois déclanchée, évolue normalement.

L'action des antiseptiques a été recherchée par contact à la température du laboratoire ($+25^{\circ}$).

Formol à 5 o/oo :

Après 1 heure de contact : maladie mortelle, incubation 11 jours.

Après 2 heures de contact : maladie mortelle, incubation 12 jours.

Après 6 heures de contact : maladie mortelle, incubation 14 jours.

Après 12 heures de contact : aucune réaction, virus tué.

Phénol à 10 o/oo :

Après 1 heure de contact : virulence normale, sans incubation.

Après 2 heures de contact : virulence normale, sans incubation.

Après 6 heures de contact : maladie mortelle, incubation 2 jours.

Après 12 heures de contact : aucune réaction, virus tué.

Le virus est donc relativement résistant aux antiseptiques, et plus au phénol qu'au formol.

Action du bleu de méthylène. — Le bleu de méthylène employé en solution à 1/100 dans le sérum virulent et laissé en contact pendant 24 heures à la température du laboratoire, n'a aucune action sur la virulence.

Virus neurotrope souris.

Virulence. — Au quatrième passage sur cerveau de souris la souche Ten neurotrope a été titrée et s'est montrée active à la dilution de matière cérébrale à 1/1.000.000. Nous avons seulement

constaté une augmentation de la durée de l'incubation. C'est ainsi que :

Jusqu'à la dilution à 1/200.000 les souris meurent normalement le 6^e-7^e jour.

Avec la dilution à 1/500.000 les souris meurent en 8-10 jours.

Avec la dilution à 1/1.000.000 les souris meurent en 10-12 jours.

La filtration d'une émulsion de matière cérébrale à 1/100 sur bougie L3 a également donné une augmentation de la période d'incubation et les souris sont mortes en 10-12 jours.

Cette activité au millionnième s'est conservée avec les passages directs de souris à souris. Mais avec les passages discontinus, avec conservation du cerveau au frigidaire à -8° , si la maladie expérimentale est toujours normale avec l'inoculation du passage normal, qui utilise une émulsion à 1/50 ou 1/100, par contre l'activité a nettement baissé et le virus ne tuait plus qu'au 1/200.000 lors d'un récent passage. Nous pensons que quelques passages rapides doivent redonner la virulence primitive.

Action de la température. — Les épreuves ont été pratiquées sur une émulsion à 1/100 de matière cérébrale.

Le virus est tué par un chauffage de 5 minutes à 100° , de 1/2 heure à 70° , de 2 heures à 60° , de 2 heures à 37° .

Le chauffage de 1 heure à 60° laisse le virus suffisamment actif pour tuer 4 animaux sur 4 en 7-8 jours.

La conservation de l'émulsion à la température ordinaire donne les résultats suivants :

Après 1 jour : maladie mortelle normale en 7 jours.

Après 2 jours : maladie mortelle en 10-12 jours.

Après 3 jours : aucune réaction, virus tué.

Au frigidaire à -8° , le cerveau étant conservé en tube de verre ou en boîte de Petri, les résultats sont les suivants :

Après 10, 20 et 30 jours, la virulence paraît normale pour un passage ordinaire, les souris meurent le 7^e jour en moyenne.

Après 45 jours, les souris meurent en 7-8 jours.

Après 2 mois, les souris meurent en 8-10 jours.

Action de la glycérine. — La glycérine pure stérilisée, à la température du frigidaire à $+10^{\circ}$, tue le virus en moins de 48 heures.

Action des antiseptiques. — Le formol à 5 o/oo tue le virus en 1 heure de contact.

Le phénol à 10 o/oo tue le virus après 2 heures de contact. Un contact d'une heure seulement laisse toute son activité au virus.

Action de la dessiccation. — Notre équipement ne nous permet pas de dessécher dans le vide à très basse température. Nous avons pratiqué une dessiccation sous vide en présence de chlorure de calcium et avons obtenu une dessiccation partielle qui a demandé

8 jours pour être atteinte. Le cerveau ainsi desséché a perdu toute virulence en quelques jours par conservation à la température ordinaire.

Le virus neurotrope est donc plus sensible que le virus normal aux antiseptiques et à la chaleur.

IMMUNITÉ

Nous avons pratiqué sur souris le test de séro-protection avec les sérums suivants :

1) Sérum du malade Agamana, ictère fébrile à Bossangoa, sérum prélevé le 20^e jour après le début de la maladie, pendant la période de convalescence.

2) Sérum de chimpanzé, inoculé avec la souche Ten normale, et prélevé le 14-4-48, en fin de maladie (voir fig. 2).

3) Sérum du chimpanzé ci-dessus, prélevé le 14-4-48, 2 semaines après la guérison clinique de la maladie expérimentale.

4) Sérum d'un sujet normal de Brazzaville (Dr. AR...).

1^{re} expérience. — Nous avons laissé en contact, à la température du laboratoire (+ 25°), pendant 30 minutes, le mélange à parties égales de sérum et de dilution de virus (c'est la technique que nous employons pour les tests de séro-protection de MAX THEILER).

Les 4 souris témoins, virus dilué à 1/1.000.000 meurent en 10-12 jours.

Toutes les souris de l'expérience, inoculées avec le mélange de sérum et une dilution à 1/100.000 du virus (5 doses minima mortelles) meurent en 7-8 jours.

Nous avons alors pensé, qu'ayant affaire à un virus résistant, le temps de contact de 1/2 heure à la température ordinaire était insuffisant.

2^e expérience. — En utilisant toujours les mêmes dilutions et les mêmes mélanges de sérum + virus, nous avons cette fois laissé en contact pendant 2 heures à l'étuve à 37° (ainsi que l'émulsion témoin).

Aucune des souris inoculées n'est morte, et nous avons vérifié par la suite que le virus était tué par un séjour de 2 heures à 37°.

3^e expérience. — Prenant cette fois un moyen terme, nous avons laissé émulsion témoin et mélanges sérum + virus pendant 2 heures à la température du laboratoire (+ 25°) et 22 heures au frigidaire à + 10°.

Le virus employé provenant d'un cerveau de souris conservé 10 jours au frigidaire, ne tuait plus au millionième, les 4 souris

témoins ne sont donc pas mortes, mais pratiquement toutes les souris de l'expérience sont mortes en 7-8 jours.

Aucun des sérums testés ne possédait donc la plus infime quantité d'immunisines. *Il n'y a donc pas d'immunité humorale.*

Nous avons vu d'ailleurs *qu'il n'y a pas d'immunité tissulaire, ni d'immunité tout court*, puisque aussi bien avec la souche normale qu'avec la souche neurotrope des animaux ont réagi à une réinoculation.

Nous avons vu également que le virus était présent dans le sang aussi bien du malade, que des animaux en expérience, non seulement pendant toute la durée de la maladie mais encore pendant la convalescence, *il n'y a pas semble-t-il non plus de prémunition.*

CONCLUSIONS

Le virus de l'ictère épidémique de la région de Bossangoa, en Oubangui (A. E. F.) est d'un isolement facile sur le cobaye et appartient au groupe des virus résistants.

Le virus normal est pathogène pour les principaux animaux de laboratoire, sauf pour la souris. La maladie expérimentale est en général une maladie mortelle, caractérisée anatomo-pathologiquement par une atteinte plus ou moins importante mais élective du foie.

Après passage sur cerveau de cobaye nous avons obtenu une adaptation sur cerveau de souris et ainsi une souche neurotrope souris. Ce virus neurotrope est jusqu'à présent remarquablement fixe, tuant la souris en 6-7 jours, avec des troubles nerveux d'ordre convulsifs.

Les deux virus, normal et neurotrope, se comportent sensiblement de la même manière vis-à-vis de la température, des antiseptiques et de divers agents physiques. La résistance du virus normal dans le sang, *in vitro*, est remarquable, car la virulence se conserve jusqu'à 15 jours à la température de + 25°.

Il n'y a pas d'immunité, pas plus humorale que cellulaire, et pas plus chez l'homme que chez l'animal d'expérience. Bien plus le virus est encore présent dans le sang pendant la convalescence, et il ne semble pas non plus qu'il y ait la moindre prémunition.

Institut Pasteur de Brazzaville.

LE PIAN TERTIAIRE MALADIE SOCIALE (EN INDOCHINE)

Par M. L. R. MONTEL (*)

Comme suite à mes communications antérieures sur le Pian (ce *Bull.*, 1920-1928-1932-1936-1944) j'ai pensé vous intéresser en projetant devant vous une série de photographies sur le tertiarisme dans cette affection.

Le terme « tertiarisme pianique » ne correspond pas absolument à la réalité (il arrive en effet que certains accidents tertiaires empiètent sur la période secondaire) mais il est commode pour le classement des faits et exprime, dans la durée d'évolution de la maladie, une conception juste et une analogie avec l'évolution de la syphilis qui est indiscutable.

La période tertiaire du Pian est caractérisée par des lésions de la peau nodulaires, ulcéreuses et gommeuses et des lésions analogues des os, du périoste, des articulations dont l'évolution est essentiellement chronique.

Le *Treponema pertenue* est presque toujours absent dans les lésions du Pian tertiaire, il est, en tout cas, beaucoup plus difficile à déceler que dans les pianomes secondaires où il fourmille littéralement.

Ce tertiarisme évoque l'idée d'une sensibilisation générale de l'organisme que je ne puis m'empêcher de qualifier d'allergie malgré la défiance que m'inspire ce terme si mal défini. Cette sensibilisation se traduit histologiquement par un aspect tuberculoïde (A. DUPONT et A. DUBOIS, 1940).

Les pianiques ne font pas tous du tertiarisme *symptomatique*. Très nombreux sont ceux qui guérissent, sinon sérologiquement du moins cliniquement, à la fin de la période secondaire; leur maladie est « *arrêtée* », ils ne présentent plus de symptômes évolutifs et leur état de santé ne diffère guère de celui d'un individu normal.

Dans les régions riches où prospèrent des populations aisées et bien alimentées les pianiques ne dépassent pas en général la période secondaire, le tertiarisme est rare (Cochinchine); il est au contraire très fréquent dans les groupements ethniques en état de famélie chronique, comme nous l'avons souvent observé dans les vallées

(*) Séance du 9 février 1949.

misérables du Sud Annam (Quang-Ngai, Quang-Nam, Quang-Nghia).

Pour que le tertiarisme se développe dans toute sa gravité il semble qu'une certaine déchéance organique due à la misère, à la sous-alimentation, aux diverses cachexies tropicales (paludisme, parasitoses) soit nécessaire. Le moins qu'on puisse dire c'est que ces états dépressifs favorisent grandement son apparition.

Je vous présente un exemple de ce tertiarisme pianique cachectique; il s'agit d'une famille annamite du Quang-Nghia chassée de son pays par la misère et la famine et réfugiée à Saïgon. Le père, la mère et les quatre enfants présentent des lésions graves de tertiarisme pianique : gommes osseuses fistulisées, ostéites, ostéopériostites, ostéo-arthrites, lésions ulcéreuses diverses. Vous pouvez vous rendre compte de l'état de cachexie de ces six faméliques.

Empiètements de la période tertiaire sur la période secondaire. — Le pian, comme la syphilis non traitée, a une évolution continue et indéfinie, les périodes évolutives que nous lui assignons, bien qu'existant *grosso modo*, constituent surtout une commodité descriptive et didactique, certaines lésions peuvent être qualifiées de « secundo-tertiaires » elles empiètent, en effet, sur les deux périodes; telles sont :

A) L'hyperkératose tertiaire des régions palmo-plantaires avec ses différents aspects (hyperkératose ponctuée, fissuraire, tricophytoïde, desquamante, verruqueuse, vermoulue) n'est que l'aboutissement des lésions secondaires (desquamations en aires circulaires, pemphigus, pianomes fissuraires) progressivement transformées et organisées dans le sens hyperkératosique (Lésions cutanées secondaires du pian, ce *bull.*, 1944, 5 fig.).

B) Les lésions ostéo-périostiques des doigts et des orteils, véritables *spina-ventosa* pianiques avec doigts en rave, en fuseau, boursoufflure et soufflage des petits os des extrémités, sont très souvent observées à la période secondaire. Elles ont pourtant les caractères indiscutables de lésions tertiaires.

Le pian tertiaire proprement dit. — Les manifestations du pian tertiaire commencent à se montrer de 3 à 10 années après le début de la maladie, elles deviennent très rares après la 10^e année et cèdent alors la place à des lésions tardives résiduelles et torpides bien spéciales, les nodosités juxta-épiphysaires, les hyperkératoses diverses, les leuco-mélanodermies cicatricielles dont je parlerai plus loin.

Les manifestations tertiaires proprement dites sont :

- 1° Des lésions ulcéreuses;
- 2° Des lésions ostéo-périostiques et articulaires;
- 3° Des déformations et rétractions cicatricielles constituant des infirmités permanentes;

4° Les nodosités juxta-épiphysaires, les leuco-mélanodermies et les hyperkératoses, la rhino-pharyngite mutilante ou gangosa, le Goundou.

Lésions ulcéreuses. — Elles débutent par de véritables gommes nodulaires cutanées et sous-cutanées qui donnent lieu à des ulcérations à extension centrifuge qui peuvent avoir un retentissement sur le périoste et les os sous-jacents.

Je projette trois clichés qui représentent l'évolution de lésions ulcéreuses de la main chez une jeune fille annamite cachectique; une première photo montre les lésions ulcéreuses elles-mêmes, une radiographie met en évidence les lésions osseuses sous-jacentes : remaniement osseux, décalcification, ostéoporose et une dernière photo montre les cicatrices chéloïdiennes, en bois de loupe, leuco-mélanodermiques après traitement (V. ce *Bull.*, 1932 : lésions ostéo-périostiques tertiaires du pian). Je projette également de nombreuses lésions ulcéreuses plus ou moins accompagnées de périostites et d'ostéo-périostites, fig. 1.

On peut également observer dans le pian tertiaire des lésions ulcéreuses, tuberculo-croûteuses, circinées, à extension centrifuge avec portions cicatrisées spontanément; je vous en montre un bel exemple; ces lésions sont impossibles à distinguer cliniquement de celles que l'on peut rencontrer dans la syphilis. Cependant elles sont, dans le pian, plus extensives et ont une tendance marquée à la cicatrisation par chéloïdes, fig. 4.

Les ténosites et les synovites pianiques ne sont pas rares à cette période.

Lésions ostéo-périostiques et articulaires. — Elles sont caractérisées par des épaisissements ostéo-périostiques diaphysaires et par de véritables gommes osseuses et sous-périostées qui donnent aux os longs un aspect soufflé. Les lésions de l'os proprement dit sont des pertes de substance qui constituent de véritables géodes en nids d'abeilles creusées comme à l'emporte-pièce dans le tissu osseux. Autour de ces géodes on observe le plus souvent une condensation osseuse avec hyperostose entourée de zones de décalcification indiquant un remaniement important de la substance osseuse; le système trabéculaire anatomique est à peu près intact, le canal médullaire est souvent effacé (V. ce *Bull.*, 1932, 14 fig.).

Les déformations connues sous le nom de « tibias en lame de sabre » ou « Boomerang legs » consécutives aux lésions osseuses sont fréquentes.

Les gommes osseuses et périostées peuvent s'ulcérer, se fistuliser et donner lieu à des suppurations interminables, à des cicatrices rétractiles et chéloïdiennes productrices de graves déformations.

Je vous présente la photographie d'un jeune annamite de 15 ans



Fig. 1. — Ostéo-périostite pianique tertiaire
avec vaste ulcère.

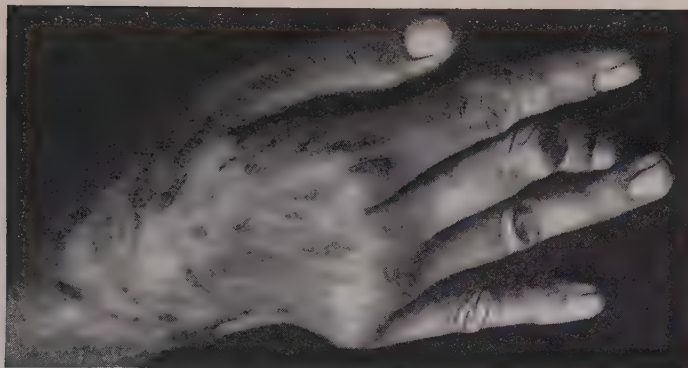


Fig. 2. — Cicatrices vicieuses
et déformations définitives après guérison.



Fig. 3. — Ostéo-périostites gommeuses fistulisées ou non.
Lésions osseuses.

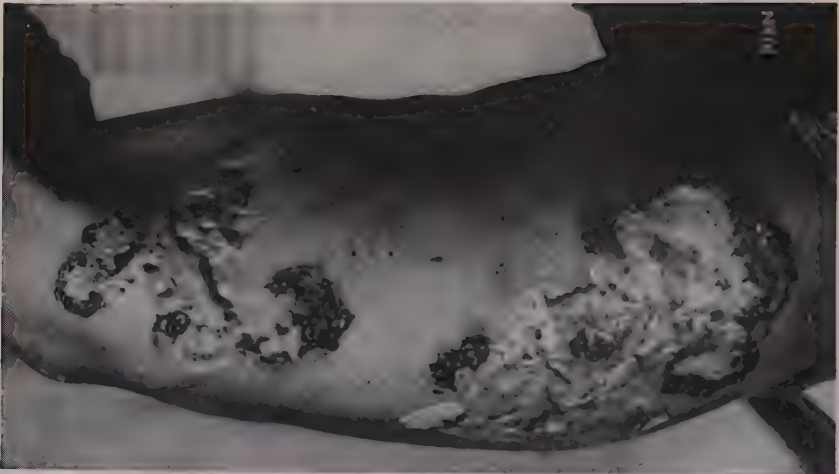


Fig. 4. — Lésions tertiaires ulcéro-crôuteuses.
Cicatrices chéloïdiennes.

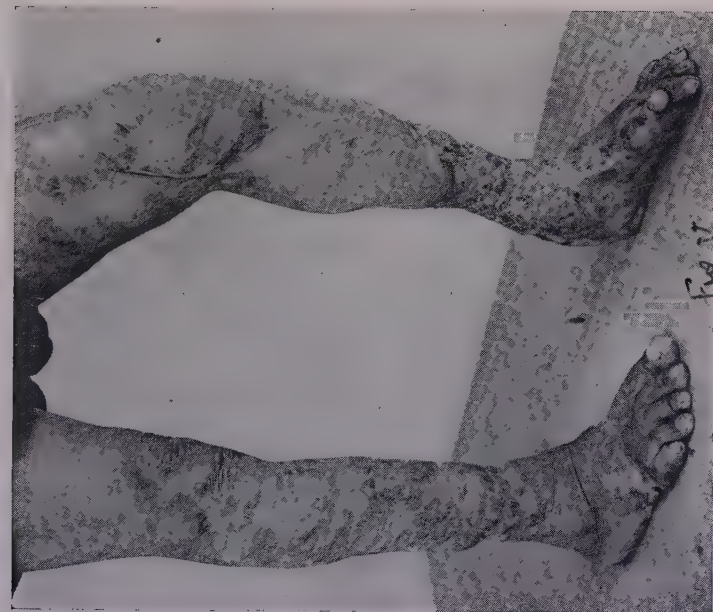


Fig. 5. — Cicatrices vicieuses et déformations définitives.



Fig. 6. — Cicatrices vicieuses. Ostéo-arthrites. Equinisme.
Déformations définitives.



Fig. 7. — Guéri depuis l'enfance. Atrophie d'un membre inférieur droit. Cicatrices multiples ché-
loidiennes rétractiles en bois de loupe. Ostéo-
arthrites.

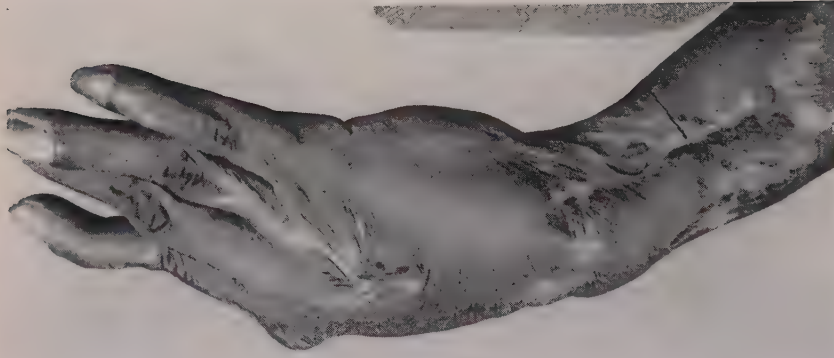


Fig. 8. — Cicatrices vicieuses de lésions
osseuses fistulisées et guéries. Main en
pince de crabe.



Fig. 9. — Ostéo-périostites pianiques fistulisées.
Vaste cicatrice achromique avec atrophie et équinisme.



Fig. 10. — Nodosités juxta-articulaires.



Fig. 11. — Gangosa au début.

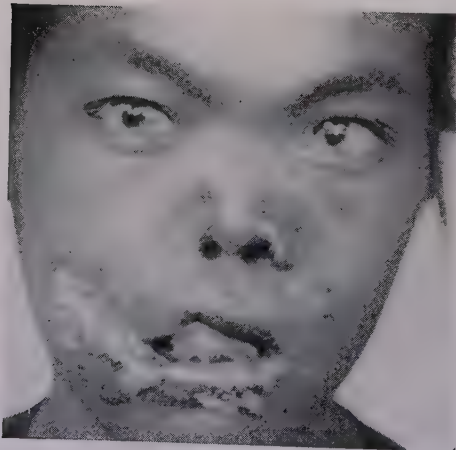


Fig. 12. — Gangosa en voie de guérison.

qui présentait des ostéo-périostites pianiques gommeuses déformantes des deux avant-bras. Le même sujet montrait des gommès fistulisées des jambes, fig. 3 (*Bull. Soc. médico-chir. de l'Indochine*, 1934, 2 fig. et 6 radiographies).

Dans les épiphyses et les extrémités osseuses articulaires on peut observer les mêmes lésions gommeuses mais elles sont plus rares qu'à la diaphyse. C'est dans ces régions qu'on constate le plus souvent des zones de décalcifications qui peuvent aller jusqu'à l'ostéoporose.

On a cité dans la littérature de nombreux cas de fractures spontanées, je n'en ai jamais observé.

Quand ces lésions tertiaires sont généralisées elles peuvent entraîner une cachexie profonde quelquefois mortelle. Cette généralisation est une des caractéristiques du pian. Dans la syphilis on ne voit jamais, du moins de nos jours, une pareille multiplication des lésions qui peuvent dans le pian atteindre de grandes surfaces de tégument et la presque totalité des os (V. JOYEUX et SICÉ, *Précis de médecine coloniale*, fig. 152).

Déformations et rétractions cicatricielles constituant des infirmités permanentes. — Les cicatrices résultant de la guérison naturelle des lésions tertiaires pianiques sont très caractéristiques, elles sont monstrueusement chéloïdiennes, dendritiques et très rétractiles avec un aspect en bois de loupe et leuco-mélanodermie (V. JOYEUX et SICÉ, fig. 149, p. 490). Sur certaines lésions elles deviennent à la longue atrophiques, leuco-mélanodermiques et prennent un aspect brillant et fripé dû à l'atrophie cutanée qui les rend dépressibles comme certaines lésions d'anéto dermie.

Ce que vous avez vu des lésions tertiaires, de leur étendue et la description de leurs cicatrices, vous permet d'imaginer les malformations qu'elles peuvent produire dans la statique et le comportement de l'individu; elles sont génératrices de véritables infirmités permanentes. Je vous en présente plusieurs exemples :

Genu valgum par ankylose du genou droit en mauvaise position avec pied bot varus équin par rétraction tendineuse, fig. 6.

Cicatrices vicieuses des membres inférieurs avec rétractions tendineuses du gros orteil gauche et troubles de la circulation par rétraction et atrophie cutanées, fig. 5.

Atrophie complète du membre inférieur droit avec ankylose du genou par rétraction cicatricielle chéloïdienne de tout le membre et déformation des doigts de la main droite, fig. 7.

Déformation des mains et des doigts avec télescopage de la phalangine du médius droit, fig. 2.

Main en pince de crabe par rétractions tendineuses, cicatrices vicieuses adhérentes et déformation des phalanges, fig. 8.

Ankylose de l'articulation tibio-tarsienne gauche, atrophie de la partie inférieure de la jambe du même côté par fonte des parties molles et cicatrice vicieuse atrophique et leuco-mélanodermique occupant toute la partie antérieure de la jambe. Ces lésions ont donné lieu à un pied bot en varus équin. La même malade présente des gommès fistulisées de la jambe droite, fig. 9.

Aux membres inférieurs les déformations connues sous le nom de « tibias en lame de sabre », de « Boomerang legs » sont trop connues pour qu'il soit nécessaire d'y insister.

Ce sont ces déformations et les infirmités permanentes en résultant qui donnent tout son sens au titre de cet article : le pian maladie sociale ».

Par le dépistage des malades, avec un peu d'hygiène aidée par la suppression de la promiscuité cause de contagion, par l'action d'un traitement approprié, on doit arriver à supprimer le pian de la pathologie tropicale.

Rhino-pharyngite mutilante ou gangose, goundou, nodosités juxta-épiphysaires, leuco-mélanodermies. — Je consacre un paragraphe à part à ces lésions dont l'étiologie ne fait pas l'unanimité des auteurs. Je vous en projette quelques photographies telles qu'elles se présentent en Indochine.

La rhino-pharyngite mutilante est beaucoup moins fréquente en Indochine qu'aux Philippines et en Océanie, je n'en ai rencontré que deux cas. Le premier était en pleine évolution (fig. 12) il a guéri rapidement sous l'action du novarsénobenzol. Le second présente un intérêt considérable car il montre, comme vous pouvez le voir, que les lésions débutent sur le tégument extérieur, en l'espèce les narines, et ne gagnent les muqueuses et les os qu'ultérieurement (fig. 11). La rhino-pharyngite mutilante est un syndrome qui peut être réalisé par le pian, par la syphilis, par les leishmanioses et par certaines blastomycoses.

Goundou. — Je n'ai jamais vu de goundou en Indochine et les cas signalés en Asie orientale sont très peu nombreux comparativement à la fréquence du pian dans ces régions et à ce que l'on peut voir en Afrique. On pourrait peut-être porter au compte de cette affection la déformation osseuse naso-jugale que je vous ai montrée sur la mère de la famille pianique, elle est cependant peu typique.

Nodosités juxta-épiphysaires. — Elles sont très fréquentes en Asie orientale, en Indonésie et en Océanie, elles sont même considérées dans certaines régions de l'Indochine où le pian règne à l'état endémique comme un signe de pureté et de noblesse de race (Malais, Chams), je vous en présente un bel exemple très curieux par la multiplicité, la confluence des lésions et la leuco-mélanodermie palmaire (fig. 10).

Leuco-mélanodermies et hyperkératoses cutanées et palmo-plan-taires. — Ce sont au même titre que les nodosités juxta-épiphysaires des lésions résiduelles du pian. En Indochine elles sont d'une remarquable fréquence dans les régions où le pian est endémique (Laos, Cambodge, Sud-Annam). Dans les Amériques elles sont aussi attribuées à cette tréponématose, mais les observateurs de ces pays disent qu'on les rencontre aussi comme lésions résiduelles des caratés, de la syphilis non traitée, des leishmanioses et des mycoses à champignons imparfaits. Leur fréquence reste remarquable dans les trois grandes tréponématoses connues : pian, syphilis, caratés auxquelles il faudra peut-être ajouter le Bejel d'Arabie.

RÉSUMÉ

Présentation d'un certain nombre de cas de pian tertiaire. Le tertiarisme pianique empiète parfois sur le pian secondaire, mais on peut le considérer comme réel par analogie avec l'évolution de la syphilis qui est indiscutable. Beaucoup de pianiques ne font pas de pian tertiaire car leur maladie guérit, sinon sérologiquement, du moins cliniquement, à la fin de la période secondaire. Le pian tertiaire sévit surtout chez les populations misérables, le tertiarisme étant rare dans les régions où prospèrent des populations aisées et bien alimentées. On doit distinguer les empiètements de la période tertiaire sur la période secondaire, lésions secundo-tertiaires : hyperkératoses et ostéo-périostites ; le pian tertiaire proprement dit qui offre des lésions ulcéreuses, des lésions ostéo-périostiques et articulaires, des rétractations cicatricielles, des nodosités juxta-épiphysaires, des leuco-mélanodermies, des hyperkératoses, une rhinopharyngite mutilante ou gangosa. Les déformations et les infirmités permanentes en résultant, font, du pian, une maladie sociale.

Polyclinique municipale de Saïgon.

RECHERCHES SUR L'INFECTION EXPÉRIMENTALE DES RONGEURS PAR *S. MICROTI* RAFYI 1946

Par A. RAFYI et G. R. MAGHAMI (*)

I. *Infection naturelle des rongeurs sauvages.* — Dans notre région, *Mus musculus*, *Cricetulus migratorius isabellinus*, diverses espèces de *Microtus*, *Meriones persicus*, *Tatera indica*, *Nesokia indica*, sont communément infectés par *S. microti* (4). Le tableau I

(*) Séance du 9 mars 1949.

donne le pourcentage d'infection chez les espèces qui ont été le plus souvent capturées de 1946 à 1948.

TABLEAU I

Rongeurs	Pourcentage des rongeurs infectés			
	1946	1947	1948	Moyen
<i>M. persicus</i>	—	50	30,7	40,4
<i>T. indica</i>	—	20	50	35
<i>N. indica</i>	0	36,4	0	12,1
<i>M. musculus</i>	16,7	0	0	5,5
<i>C. migratorius</i>	18,7	25	0	14,6

II. *Souches étudiées.* — Nous avons choisi pour nos recherches les 3 souches suivantes différenciables par leur virulence pour le rat blanc.

S. 1. Souche de *C. migratorius* moyennement pathogène pour le rat blanc.

S. 2. Souche de *Mus musculus* peu pathogène pour le rat blanc.

S. 3. Souche de *C. migratorius* virulente pour le rat blanc.

Au point de vue de la prémunition croisée, S. 1 prémunit contre S. 1 et S. 2 et confère une légère résistance contre S. 3.

S. 2 prémunit contre S. 2 et S. 1.

S. 3 prémunit contre S. 3 seulement.

III. *Infections expérimentales par inoculation de matériel virulent. Lapins.* — Les lapins adultes contractent des infections inapparentes. Les spirochètes ne peuvent être décelés dans le sang, où y sont extrêmement rares. Cependant le sang est infectant pendant au moins 19 jours pour le rat blanc.

Les jeunes lapins de 350 g. ou moins, sont très réceptifs et présentent une infection sanguine massive, parfois mortelle. En pareil cas, les lésions les plus constantes sont un ictère généralisé et la distension de la vessie, remplie d'urine sanguinolente.

Cobayes. — Le cobaye adulte (400 g. ou plus) se comporte comme le lapin. Les spirochètes sont invisibles dans le sang qui peut néanmoins être infectant pour le rat blanc pendant au moins 100 jours. On n'observe aucune réaction thermique. Le comportement du cobaye adulte, permet de différencier aisément *S. microti*, de *S. persica*. Tandis que le premier donne une infection inapparente, le second provoque des accès parasitaires et thermiques nets (1).

Les jeunes cobayes (moins de 300 g.) inoculés par voie péritonéale présentent une infection sanguine faible et apyrétique (10 spirochètes par champ au maximum).

Rats blancs. — La réceptivité du rat blanc varie considérablement avec les souches. Nous avons indiqué plus haut que nos 3 souches, S. 1, S. 2, S. 3 peuvent être différenciées par leur virulence pour le rat blanc. Les souches peu pathogènes provoquent une infection extrêmement bénigne (1 spirochète pour 100 champs sur fond noir). Les souches très virulentes au contraire entraînent après 1 à 4 jours d'incubation une forte infection sanguine (spirochètes incomptables) avec amaigrissement rapide. La mortalité est forte : 60 à 70 o/o des sujets inoculés succombent du 4^e au 7^e jour de la maladie. L'autopsie montre un ictère généralisé, une rate hypertrophiée (jusqu'à 3,90 g.) la dégénérescence du foie.

La splénectomie a une influence nette. Les rats inoculés avec les souches peu virulentes font une infection sanguine grave après ablation de la rate.

Souris blanche. — La souris blanche est très réceptive, l'inoculation de sang virulent est suivie, après une incubation de 1 à 2 jours, par une infection sanguine forte (100 spirochètes ou plus par champ) qui dure parfois plus d'un mois.

Souris grise. — Se comporte comme la souris blanche. Nous avons vu que les souris capturées sont fréquemment infectées.

Hamsters (Cricetulus migratorius isabellinus). — Ce petit rongeur, très répandu dans les habitations, est très sensible à l'infection expérimentale. L'incubation est de 2 à 3 jours et l'infection dure 7 à 14 jours.

Ochotona rufescens. — Peu sensible. L'infection expérimentale est bénigne et brève.

Ovidés. — Nous avons inoculé un mouton adulte et un agneau, par voie sous-cutanée. Comme le lapin et le cobaye adultes, ces animaux ont fait une infection inapparente, mais leur sang s'est montré virulent jusqu'au 20^e jour pour le mouton, jusqu'au 67^e jour chez l'agneau.

Chien. — Les jeunes chiens inoculés par voie sous-cutanée présentent après une incubation de 3 jours un accès parasitaire bref (3 jours) et unique. Les spirochètes sont rares (1 p. 30 champs sur fond noir).

Autres animaux. — Nous n'avons pu infecter ni la tortue ni la poule.

Homme. — L'infection expérimentale de l'homme par piqure d'*O. erraticus* a été réalisée par BALTAZARD, MOFIDI et BAHMANYAR (6). L'un de nous (MAGHAMI) s'est infecté au laboratoire dans des conditions non précisées. L'incubation a été probablement de 25 jours

et la maladie a duré 1 mois, avec 3 accès thermiques de 2 à 3 jours séparés par des intervalles de 10 à 12 jours.

Les spirochètes pendant les accès étaient très rares (1 p. 500 champs sur fond noir). La température maxima au cours des accès a été de 40°1. Les symptômes généraux (arthralgies, céphalée, troubles gastriques) ont été très marqués.

Le traitement par la néoarsénophénamine, institué au 3^e accès a entraîné une guérison apparemment définitive.

IV. Infections expérimentales par piqûres d'*Argasidæ*.

O. erraticus. — Les lots d'*O. erraticus* provenant des terriers de notre région sont infectés dans 60 o/o des cas.

Nous avons constaté que l'infection est héréditaire chez cette tique et la même observation a été faite par BALTAZARD, MOFIDI et BAHMANYAN. Les larves provenant des mères infectées sont infectantes de même que les nymphes aux premier, deuxième et troisième stades.

L'infection est certainement transmise par piqûre, et se réalise lorsque les tiques sont séparées de l'hôte avant émission du liquide coxal.

L'infection par inoculation de tiques infectées broyées, est toujours positive.

O. erraticus peut être considéré, en Iran comme le vecteur naturel le plus commun de *S. microti*.

O. tholozani. — Nous avons transmis l'infection avec des nymphes infectées à l'état larvaire. *O. tholozani* se trouve parfois dans les terriers de rongeurs et peut par conséquent être un des vecteurs naturels de *S. microti*.

O. lahorensis et *O. canestrinii*. — Il a été précédemment signalé (5) que ces tiques qui semblaient incapables de transmettre les spirochètes peuvent être infectées de façon très inconstante par *S. microti*, et peuvent transmettre l'infection par piqûre. Nos dernières expériences ont permis d'infecter des rats, par piqûre, avec des *O. lahorensis* adultes gorgés 350 jours auparavant sur des rats infectés.

D'autres adultes, broyés, ont permis de transmettre l'infection par inoculation, 390 jours après le repas infectant.

Les spirochètes sont visibles dans les tiques broyées, jusqu'à 13 jours après le repas infectant. On les retrouve aussi dans le liquide coxal.

O. canestrinii adulte a infecté des rats, par piqûre jusqu'à 264 jours après le repas infectant. L'inoculation du broyat a été infectante 731 jours après ce même repas.

O. turicata. — N'a jamais permis de transmettre l'infection par

piqure ni par inoculation. Les tiques utilisées pour ces expériences provenaient du Rocky Mountain Laboratory, Hamilton, U. S. A.

Argas persicus. — *S. microti* reste présent dans la cavité générale d'*A. persicus*, avec des variations morphologiques pendant au moins 112 jours. L'inoculation des tiques broyées a permis d'infecter des rats et souris blanches, mais les animaux piqués par des argas infectés n'ont pas réagi.

IV. *Conservation dans l'encéphale*. — La persistance du spirochète dans l'encéphale, sous une forme que nous ne pouvons préciser, semble être constante chez la plupart des rongeurs.

Voici les durées maxima de conservation que nous avons notées.

TABLEAU II

Espèces à infection cérébrale latente	Nombre de jours depuis l'inoculation	Espèces infectées avec cerveau	Incubation
Cobaye.	593	rat blanc	25 jours
Rat blanc.	427	rat blanc	19 jours
Souris blanche.	230		
Souris grise.	153	rat blanc	
Ochetone.	29	rat blanc	

D'une manière générale l'incubation est d'autant plus longue que l'infection est plus ancienne.

V. *Conservation de la virulence hors de l'organisme*. — Des organes de rat (foie, rate, cerveau) conservés à la glacière se sont montrés virulents après 23 jours.

Rappelons que BOURGAIN (7) a montré que *S. persica* reste virulent dans des organes conservés 7 jours à la glacière.

VI. *Action des arsenicaux*. — L'étude de l'action de divers arsenicaux sur *S. microti* est actuellement en cours. En utilisant la néoarsénophénamine, nous avons constaté que ce médicament, injecté pendant la période des accès initiaux, entraîne une disparition rapide des spirochètes, et apparemment une stérilisation définitive. En effet, le cerveau des animaux traités ne s'est jamais montré infectant.

Par contre, si des animaux en infection latente sont traités quelques semaines après la fin des accès, les formes intracérébrales du spirochète ne sont pas affectées, et le cerveau inoculé à des animaux réceptifs se montre virulent.

RÉSUMÉ

Poursuivant les recherches commencées dans cet Institut en 1936 nous apportons les observations suivantes :

1. Tous les rongeurs de notre région examinés jusqu'ici sont infectés avec une fréquence variable par *S. microti* Rafyi 1947.

2. Les diverses souches isolées des rongeurs présentent des variations dans leur virulence notamment chez le rat blanc, et dans leurs propriétés antigéniques.

3. Tous les rongeurs de laboratoires, lapin, cobaye, rat blanc, souris blanche, souris grise, hamsters sont réceptifs.

Le lapin et le cobaye adulte font des infections inapparentes. Les jeunes présentent des accès parasitaires graves. Le rat blanc convient parfaitement pour l'entretien des souches. Le cobaye permet de différencier *S. persica* et *S. microti*. L'homme présente une infection avec accès thermiques répétés. Le mouton et le chien font des infections latentes ou bénignes.

4. Chez les animaux apparemment guéris le cerveau reste longtemps infectant (jusqu'à 593 jours chez le cobaye). Le spirochète reste virulent jusqu'à 23 jours dans les organes conservés à la glacière.

5. *S. microti* est transmis dans la nature par *O. erraticus* (infection héréditaire) et plus rarement par *O. tholozani*. Dans des conditions expérimentales il a pu être transmis par piqûre par *O. lahorensis* et *O. canestrinii*, et par inoculation de broyats de ces deux espèces ainsi que d'*A. persicus*.

Le spirochète conserve la virulence au moins 360 jours chez *O. lahorensis* et 731 jours chez *O. canestrinii*.

Institut d'Etat des sérums et vaccins. Hesarak-Iran.

BIBLIOGRAPHIE

1. L. DELPY et A. RAFYI (1946). — Sur la fièvre récurrente sporadique en Iran. Contribution à l'étude expérimentale de *Sp. persica* Dschunkowsky, 1913. *Ann. Parasitologie Hum. et Comp.*, **18**, 45-61.
2. L. DELPY et A. RAFYI (1946). — Sur les réservoirs du virus de la fièvre récurrente sporadique en Iran. *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 62-63.
3. A. RAFYI (1946). — Sur la fièvre récurrente sporadique en Iran. Etude expérimentale de *Sp. persica* (2^e note). *Arch. Inst. Hesarak*, **4**, 37-42.
4. A. RAFYI (1947). — *Spirochæta microti*, parasite du campagnol en Iran. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **40**, 149-151.

5. L. DELPY, A. RAFYI et G. R. MAGHAMI (1948). — Transmission de *Sp. microti* Rafyi 1946, par *O. canestrinii* et *O. lahorensis* *Bull. Soc. Path. Exot.*, 41, 136-139.
6. BALTAZARD, MODIFI et BAHMANYAR (1948). — Essai de reclassement de certains spirochètes récurrents. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 41, 399-405.
7. M. BOURGAIN (1946). — Sur la conservation du pouvoir infectant des broyats d'organes réfrigérés ou en putréfaction de cobayes infectés expérimentalement de récurrente à *Sp. persica* Dschunkowsky. *Bull. Soc. Path. exot.*, 39, 185.

Discussion.

M. STEFANOPOULO. — Je voudrais demander si le spirochète isolé d'une gerbille iranienne et étudié dans mon laboratoire par ROUSSELOT et RAFIN-DUVOLON (v. ce *Bulletin*, 1948, 41, 458) est identique au *Sp. microti* de M. RAFYI. M. COLAS-BELCOUR est d'autant plus qualifié à donner son opinion que je lui ai remis ce spirochète et qu'il l'a conservé depuis dans son laboratoire.

M. COLAS-BELCOUR. — Le *Sp. tateræ* auquel M. STEFANOPOULO fait allusion, a les caractères généraux des *Sp. microti*. M. ROUSSELOT dans sa note avec Mme DUVOLON-RAFFIN le laisse entendre lui-même à deux reprises (pp. 459 et 462) tout en souhaitant une étude comparative plus approfondie de ces spirochètes.

SUR L'IDENTIFICATION DE *TRYPANOSOMA CONORRHINI* (DONOVAN 1909); SA PRÉSENCE EN GUYANE FRANÇAISE

Par H. FLOCH et E. ABONNENC (*)

En 1942 (1), nous signalions à Cayenne la capture de plusieurs *Triatoma rubrofasciata* infectés par un flagellé dont les formes métacycliques nous paraissaient semblables à celles de *S. cruzi*.

L'inoculation de ce flagellé au rat blanc et au cobaye avait permis d'obtenir chez ces animaux une légère infection qui n'a pu être décelée que par xénodiagnostic.

En 1943 (2), de nouvelles captures de *T. rubrofasciata* ont été effectuées à Cayenne, en plein centre de la ville; 31 de ces triato-

(*) Séance du 9 février 1949.

Bull. Soc. Path. Ex., nos 5-6, 1949.

midés sur 88 étaient porteurs d'un flagellé analogue morphologiquement au précédent. Comme ce dernier il s'est montré peu pathogène pour le cobaye. De plus l'inoculation à deux cheiroptères (*Artibeus jamaicensis lituratus* et *Phyllostomus hastatus*) a été négative. Cette souche, de ce fait, n'a pu être conservée et au fur et à mesure que les réduvidés infectés mouraient, elle disparaissait de notre élevage.

En 1945, à la suite de la révision de nos souches de *S. cruzi* et de l'étude d'un schizotrypanosome de cheiroptère, nous écrivions :

... Ces souches (*S. cruzi*) sont par contre moins bien adaptées à *T. rubrofasciata* que nous avons capturé à Cayenne naturellement infecté dans de fortes proportions par un schizotrypanosome non inoculable aux animaux de laboratoire. Cette épreuve confirmerait que ce schizotrypanosome n'est pas un véritable *S. cruzi* ; nous avons pensé qu'il s'agissait peut être d'un schizotrypanosome de chauve-souris du type de *S. phyllostomus hastatus* que nous avons trouvé par ailleurs parasitant des cheiroptères guyanais. Pour E. DIAS il pourrait s'agir de formes métacycliques de *T. conorrhini*.

En juillet 1944, M. CHASSIGNET, préparateur à l'Institut Pasteur de la Guyane, a capturé, au cours d'une mission dans l'île de la

Guadeloupe, une femelle de *T. rubrofasciata* présentant des flagellés dans ses déjections. L'étude morphologique de ces parasites (4) nous a permis de conclure à leur identité avec *T. conorrhini*.

Cette année nous avons reçu au laboratoire quatre *T. rubrofasciata* capturés au Commissariat de police et deux autres capturés dans un garage du Boulevard Jubelin (Cayenne).

Tous ces triatomes présentaient dans leurs déjections des flagellés relativement courts à blépharoplaste volumineux et le plus souvent terminal.

Après coloration au Giemsa ces flagellés apparaissaient presque toujours repliés sur eux-mêmes comme en D, E, G (fig. 1), le contour du parasite étant marqué par l'axomé terminée en un flagellé libre le plus souvent court.

On rencontrait aussi de nombreux corpuscules allongés ou arrondis, démunis d'axomé et de flagelle. Ces corpuscules qui rappellent les formes leishmaniennes ne dépassent guère 10 μ de longueur, le blépharoplaste se trouve soit à la périphérie (fig. 1c)

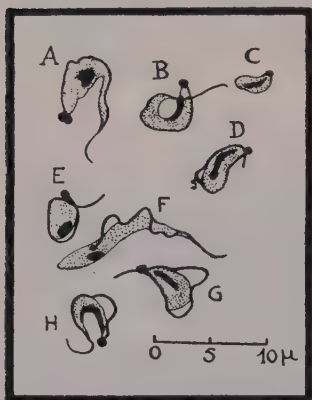


Fig. 1. — Préparation 25.848.

soit à l'intérieur du corpuscule (fig. 4). Il est presque accolé à un noyau allongé et central.

L'intestin antérieur de l'un de ces réduvidés contenait, outre les formes métacycliques que nous venons de voir, des formes crithidia de différentes dimensions (fig. 2, A, B, C).

Les déjections infectées de nos quatre triatomes ont été inoculées à deux rats blancs et une souris blanche.

Les examens de sang de ces trois animaux, répétés tous les deux jours, pendant deux mois, sont restés négatifs.

Des xénodiagnostic pratiqués entre le 10^e et le 17^e jour après l'inoculation, sur ces trois animaux, se révélèrent positifs avec *T. rubrofasciata* et négatifs avec *R. prolixus*.

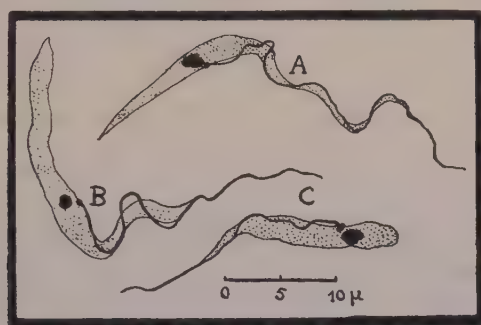


Fig. 2. — Intestin antérieur de la réduve mère 221.048.

De nouvelles déjections très riches en formes métacycliques des quatre triatomes furent inoculées plus tard à deux cobayes par les voies intra-péritonéale et oculaire. Les examens de sang fréquemment renouvelés et les épreuves du xénodiagnostic pratiquées un mois après l'inoculation, furent négatifs.

L'inoculation au souriceau de 15 jours nous donna de meilleurs résultats. L'animal inoculé simultanément par les voies intra-péritonéale, oculaire et nasale, présentait de rares flagellés dans le sang six jours après l'inoculation (fig. 3, B, C, D).

Voici les caractéristiques de ce parasite (moyennes de 4 éléments) :

De l'extrémité postérieure au blépharoplaste	6,25 μ
Du blépharoplaste au milieu du noyau	4,25 μ
Du milieu du noyau à l'extrémité antérieure	15,5 μ
Longueur du flagelle libre	6 μ
Largeur maximum	3 μ

L'indice moyen PN/NA était de 0,67 avec des extrêmes allant de 0,44 à 0,83.

Le sang contenait aussi des formes dépourvues de flagelle et de membrane ondulante (fig. 3B).

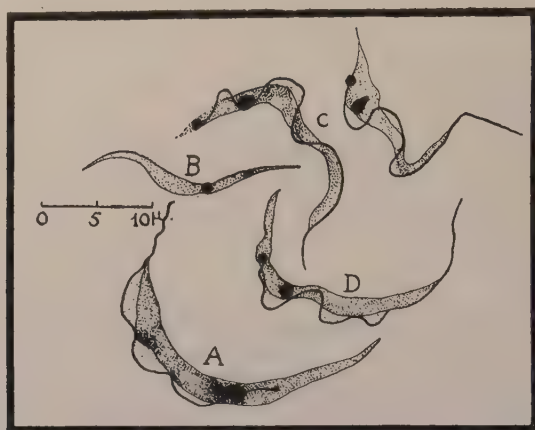


Fig. 3. — A. 26.848 : liquide péritonéal ;
B, C, D : préparation n° 24.848, sang du souriceau.

Une goutte de sérosité péricardique du souriceau sacrifié montrait, après coloration, une forte réaction monocytaire avec signes inflammatoires chroniques et des flagellés qui présentaient un blépharoplaste plus petit que celui des formes sanguines (fig. 3-A).

La morphologie des formes de l'invertébré et celle des formes sanguicoles de notre flagellé correspondant bien à ce que nous connaissons de *T. conorrhini* (Donovan, 1909).

LAFONT, en 1912 (5), signale à la Réunion et à l'île Maurice chez *T. rubrofasciata*, des formes *crithidia* ainsi que des petites formes... « se tortillant sur place comme des vers avec des mouvements d'extension et de rétraction. Ce sont des trypanosomes de petite dimension... »

Cet auteur insiste sur les caractères suivants, qui selon lui, suffiraient à distinguer les formes métacycliques de *T. conorrhini* de celles des autres trypanosomes :

1° blépharoplaste très volumineux, arrondi ou très légèrement

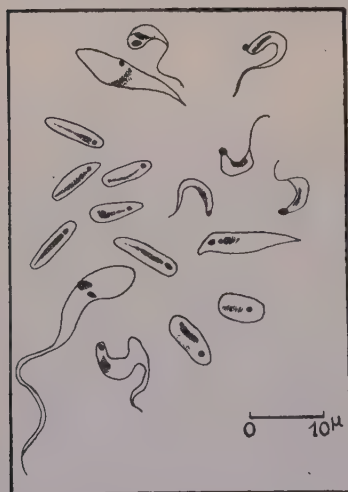


Fig. 4. — Formes atypiques.

allongé, terminal ou subterminal par rapport à l'extrémité postérieure ;

2° noyau volumineux, allongé, fortement coloré et le plus souvent placé sur la face concave du parasite ;

3° une distance très courte, qui peut même être inappréciable, sépare le blépharoplaste de l'extrémité postérieure du noyau.

MORISHITA (6) décrit de Formose deux formes métacycliques différentes : une allongée et falciforme de 9 à 13 μ et une courte et large de 4 à 8 μ . Il admet deux cycles évolutifs du flagellé dans le corps de l'insecte, l'un conduisant à la forme leishmanienne et l'autre à la forme trypanosomienne (métacyclique).

DIAS (7) pense que cette opinion n'est pas justifiée. Cependant la présence de formes leishmaniennes dans nos préparations nous permet de penser, comme MORISHITA, à un cycle leishmanien chez l'invertébré.

Notons que le triatome de la Guadeloupe (4) présentait également des corpuscules sans flagelle et sans axonème (formes leishmaniennes).

L'inoculation de *T. conorrhini* aux animaux de laboratoire a été pratiquée par LAFONT en 1912, par MORISHITA en 1935, par BONNE (8) en 1937, par DIAS et CAMPOS SEABRA en 1945 et par DEANE (9) en 1947.

Les formes sanguicoles obtenues à la suite de ces inoculations ont été décrites par chacun de ces auteurs. MORISHITA donne en outre les variations quotidiennes du parasite du sang au cours de son évolution chez le vertébré. C'est ainsi qu'il remarque une augmentation de la longueur totale du flagellé du 1^{er} au 3^e jour, cette longueur restant par la suite à peu près constante.

Il constate d'autre part l'allongement progressif de la partie antérieure (NA) du parasite, du 1^{er} au 8^e jour, tandis que la partie postérieure (PN), plus longue que l'antérieure jusqu'au 4^e jour, se raccourcit graduellement jusqu'au 8^e jour.

DIAS et CAMPOS SEABRA (7) de leur côté notent des différences marquées dans la longueur totale du flagellé selon l'hôte chez lequel il évolue. Chez la souris blanche, par exemple, la forme sanguicole de *T. conorrhini* a 40-41 μ de long, tandis que chez le *rhesus* elle a de 54 à 57 μ .

Nos échantillons du sang du souriceau avaient une longueur moyenne de 32 μ avec des extrêmes variant entre 23 et 39 μ .

Le rapport PN/NA varie de 0,44 à 0,83, selon les auteurs ; il reste toujours inférieur à l'unité :

LAFONT : 0,72 ; MORISHITA : 0,60 ; BONNE : 0,80 ; DIAS et CAMPOS SEABRA : 0,64 (2 flagellés de la souris blanche) et 0,63 (4 flagellés du *rhesus*) ; M. P. DEANE : 0,66.

Nos souches nous l'avons vu présentaient un indice nucléaire moyen de 0,67.

T. conorrhini a été cultivé avec succès sur milieu de SENEKJIE et sur milieu NNN, respectivement par ELEANOR M. JOHNSON (10) et par M. P. DEANE (9).

Nous avons réussi à infecter des *R. prolixus* et des *T. rubrofasciata* en leur inoculant par voie rectale, à l'aide de pipettes très fines, des déjections de *T. rubrofasciata* naturellement infectés par *T. conorrhini*. Les déjections de ces insectes expérimentalement infectés présentaient au bout de 15 jours, les mêmes formes de flagellés (formes *crithidia*, formes métacycliques et formes leishmaniennes) que celles de la réduve ayant servi à l'inoculation.

*
* *

Nous concluerons à l'existence de *Trypanosoma conorrhini* chez *Triatoma rubrofasciata* en Guyane française et plus spécialement à Cayenne.

Nous avons obtenu le cycle complet de ce trypanosome chez le vecteur invertébré et chez l'hôte vertébré.

Chez l'invertébré la forme métacyclique de *Trypanosoma conorrhini* rappelle celle de *Schizotrypanum cruzi* au point que ces deux flagellés ont été et peuvent facilement être confondus. Cependant, une étude approfondie de leur morphologie peut suffire seule à les distinguer l'un de l'autre ; ceci est très important, car il est évidemment nécessaire de pouvoir le faire pour éviter de signaler *S. cruzi* chez des triatomidés simplement infectés par *T. conorrhini* ; c'est ainsi que nous avons pu identifier ce dernier en Guadeloupe où *S. cruzi* est inconnu.

Mais à côté de ces formes trypanosomiennes métacycliques dans le tube digestif de l'insecte, nous avons rencontré, aussi bien en Guadeloupe qu'en Guyane, des formes leishmaniennes du parasite, fréquentes.

Nous avons réussi à infecter par voie rectale des *Rhodnius prolixus* d'élevage à l'aide de déjections de *Triatoma rubrofasciata* riches en *T. conorrhini* (formes métacycliques).

Dans le sang du vertébré, en général, *T. conorrhini* est très rare et difficile à déceler si ce n'est par xénodiagnostic ; nous avons trouvé la forme sanguicole chez le souriceau blanc seulement ; cette forme ressemble indiscutablement à celles décrites par LAFONT en 1912, MORISHITA en 1935, BONNE en 1937, DIAS et TORREALBA en 1943 et DEANE en 1947. A ce sujet il est important de signaler les variations morphologiques que peut présenter *T. conorrhini*

suivant l'âge des parasites ou suivant l'hôte vertébré chez lequel il se développe.

Voici la définition du genre *Schizotrypanum* d'après NEVEU-LEMAIRE (11) :

Trypanosomidæ chez lesquels la forme la plus élevée est la forme trypanosome, caractérisée par un corps plus ou moins allongé, parfois trapu ou courbé, aux extrémités effilées, présentant un noyau plus ou moins central et un volumineux kinétoplaste subterminal, d'où part un axonème limitant une membrane ondulante peu plissée, qui se continue par un flagelle. Au cours de leur évolution revêtent, outre la forme trypanosome, les formes crithidienne, leptomonadienne et leishmanienne, *cette dernière se rencontrant à la fois chez l'invertébré et chez le vertébré*, ce qui justifie la création du genre. Parasites à deux hôtes un vertébré et un invertébré, dont les déjections sont infectieuses. Pas de forme kystiques. Espèce type : *S. cruzi* (Chagas, 1909).

On peut classer *Trypanosoma conorrhini* dans ce genre; si sa forme métacyclique chez les triatomidés rappelle indiscutablement la forme correspondante du *Schizotrypanum cruzi*, sa forme sanguicole est analogue à celle des véritables trypanosomes; la présence indiscutable d'un stade leishmanien chez l'insecte ne peut conduire qu'à confirmer le point de vue de ceux qui pensent qu'il n'y a pas lieu de séparer théoriquement le genre *Schizotrypanum* du genre *Trypanosoma*.

Nous considérons par conséquent *T. conorrhini* comme un trypanosome naturellement transmissible de rat à rat par les triatomidés; mais ce n'est pas le seul trypanosome qui ait cette particularité; nous avons en effet décrit en 1941 et en 1942 (12-13) la forme sanguicole chez le vertébré et la forme métacyclique chez l'invertébré d'un trypanosome du fourmilier que nous avons nommé *T. myrmecohagæ* (14) susceptible de se développer chez *R. prolixus*.

Nous ajouterons que MONTENEGRO (15) a décrit en 1943 un trypanosome sanguicole humain nommé *T. guatemalense* par DE LÉON (16), trypanosome considéré par PIFANO (17) comme synonyme de *T. rangeli* Tejera. *T. rangeli* serait alors aussi un trypanosome transmis à l'homme par un triatomidé (*R. prolixus*).

Les relations existant entre *T. myrmecophagæ*, *T. rangeli* et *T. guatemalense* sont encore mal définies; il est possible, mais possible seulement, qu'il ne s'agisse là que d'un seul trypanosome dont TEJERA (18) aurait décrit les formes chez l'invertébré en 1920, nous-mêmes la forme sanguicole chez le vertébré et DE LÉON la forme sanguicole chez l'homme.

Institut Pasteur de la Guyane française.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) FLOCH (H.) et LAJUDIE (P. DE). — *Cabassus lugubris* et *Didelphis cancrivora* naturellement infectés par *S. cruzi* en Guyane française. *Triatoma rubrofasciata* vecteur naturel. Publication n° 45 de l'Institut Pasteur de la Guyane française. Juin 1942, 2.
- (2) FLOCH (H.). — Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane française pendant l'année 1942. Publication n° 60 de l'Institut Pasteur. Mars 1943, 44.
- (3) FLOCH (H.). — Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur de la Guyane française pendant l'année 1945. Publication n° 125 de l'Institut Pasteur, avril 1946, 84.
- (4) FLOCH (H.). — *Triatoma rubrofasciata* De Geer naturellement infecté par *Trypanosoma conorrhini* (Donovan) en Guadeloupe. Publication n° 147 de l'Institut Pasteur de la Guyane française. Février 1947.
- (5) LAFONT (A.). — Trypanosomidés de Réduvidés (*Conorrhinus rubrofasciatus*) inoculable à la souris. *Annales Institut Pasteur*, 1912, 26, 893-922.
- (6) MORISHITA (K.). — An Experimental study on the life History and Biology of *Trypanosoma conorrhini* (Donovan), Occurring in the alimentary tract of *Triatoma rubrofasciata* (De Geer) in Formosa. *Jap. Journ. Zool.*, 1935, 6 (3), 459-546.
- (7) DIAS (E.) et CAMPOS SEABRA (C. A.). — Sobre o *Trypanosoma conorrhini* hemoparasito do rato transmitido pelo *Triatoma rubrofasciata*. Presença do vector infectado na cidade do Rio de Janeiro. *Memor. Inst. Oswaldo Cruz*, 1943, 39 (3), 301-329.
- (8) BONNE (C.). — The natural host of *Trypanosoma* (Crithidia) *conorrhini*, Donovan. *Amer. Jour. Trop. Med.*, 1937, 17 (3), 393-399.
- (9) DEANE (M. P.). — Ocorrência do *Trypanosoma conorrhini* en « Barbeiros » e em rato na cidade de Belem, Pará, e seu cultivo en meio NNN. *Rev. do Serv. Esp. de Saude Public.*, 1947, 1 (2), 433-448.
- (10) JOHNSON (E. M.). — The cultivation of *Trypanosoma conorrhini*. *The Jour. of parasit.*, 1947, 33 (1).
- (11) NEVEU-LEMAIRE (M.). — Traité de protozoologie médicale et vétérinaire. Vigot frères, Paris, 1943, p. 267.
- (12) FLOCH (H.), LAJUDIE (P. DE) et ABONNENG (E.). — Un trypanosome d'un édenté (*Myrmecophaga tridactyla*) susceptible d'évoluer dans le tube digestif de *Rhodnius prolixus*. Publication n° 25 de l'Institut Pasteur de la Guyane. Octobre 1941.
- (13) FLOCH (H.) et ABONNENG (E.). — Trypanosomes évoluant dans le tube digestif de *R. prolixus*. Publication n° 54 de l'Institut Pasteur de la Guyane. Octobre 1942.
- (14) FLOCH (H.). — Rapport sur le fonctionnement technique del'Institut Pasteur de la Guyane française pendant l'année 1946. Publication n° 151. Avril 1947, p. 92.
- (15) MONTENEGRO (M. L.). — Contribucion al estudio de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en Guatemala. *Tesis Facul. Cien. Univers. Guatemala*, 1943.

- (16) DE LEON (J. R.). — Contribucion al estudio de la enfermedad de Chagas en Guatemala; 1^{er} Congreso Interamer. de Medic. de Rio de Janeiro. 1946.
- (17) PIFANO (F.), MAYER (M.), MEDINA (R.) et PINTO (H. B.). — Primera comprobacion de *Trypanosoma rangeli* en el organismo humano por cultivo de sangre periferica. *Arch. Venez. de patol. trop. y parasit. med.*, janv. 1948, 1 (1), 1-31.
- (18) TEJERA (E.). — Un nouveau flagellé de *R. prolixus*. *Trypanosoma* (ou *Crithidia*) *rangeli*, n. sp. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, Paris, 1920 (13), 527-530.

LA TRYPANOSOMIASE DANS LE BAS-OUBANGUI

DE 1907 A 1948

Par J. LALOUEL (*)

Le secteur de l'Ibenga-Motaba est le premier secteur organisé en 1918 au Congo Français conformément aux vœux de la Commission de la Maladie du Sommeil. Il est à l'origine de la Région Sanitaire de la Likouala ou du Bas-Oubangui (terme plus approprié à la réalité géographique). Si les limites de ce secteur varient au cours des années, il englobe en permanence les bassins de l'Ibenga, de la Motaba et de la Likouala-aux-Herbes, correspondant aux trois districts d'Impfondo, de Dongou et d'Epéna.

Il nous a paru intéressant de faire une revue des résultats obtenus au cours des tournées de prophylaxie de trypanosomiasse pratiquées depuis 1907 jusqu'à ces dernières années.

1. — Les tournées de dépistage de la trypanosomiasse humaine de 1907 à 1948.

Le Bas-Oubangui est considéré dès les premières visites comme une région fortement infestée : les malades y sont extrêmement nombreux, les glossines s'y montrent spécialement répandues et nombreuses : leur nombre ne manque pas d'attirer l'attention des premiers observateurs. L'endémie de la trypanosomiasse reste la principale préoccupation du Service de Santé après 40 ans de dépistage, puis de soins, dont l'intensité n'a cessé de croître. Cette région du Bas-Oubangui offre tant par ses caractères géographiques que par sa démographie et son état politique et social, de sérieuses difficultés à une prophylaxie spectaculaire de la Maladie du Sommeil.

(*) Séance du 9 mars 1949.

Malgré ces multiples obstacles, des résultats importants ont été obtenus.

Il convient de distinguer deux types de tournées : celles des missions d'information et d'enquête antérieures à la création du Secteur, c'est-à-dire de 1907 à 1918 ; et les tournées effectuées par les médecins-chefs du Secteur puis de la Région, et de leurs adjoints, de 1918 à 1948.

a) *Premières visites* : LEBŒUF, de la Mission MARTIN-LEBŒUF et ROUBAUD, visite en 1907 certains villages riverains de l'Oubangui et du Congo, mais un très petit nombre d'individus sont examinés. Il faut attendre les tournées d'HECKENROTH, en 1911, de RINGENBACK et GUYOMARCH en 1912-1913 et d'OUZILLEAU en 1914, pour avoir des renseignements précis sur l'état des villages de l'intérieur. Le nombre des indigènes visités ira par ailleurs en croissant (cf graphique). OUZILLEAU visite les deux tiers de la région actuelle et trouve 2.000 malades sur 13.000 indigènes visités. Il semble cependant que 760 seulement soient des malades parasitologiques. En 1914, la morbidité totale atteint 15 o/o avec des zones aux pourcentages élevés (20 à 25 o/o).

b) *Tournées des Médecins-Chefs du Secteur* : PIOT est le premier Médecin-Chef du Secteur de l'Ibenga-Motaba qui visite en 1918 la majorité des villages et 12.420 habitants. Il dépiste 1.003 trypanosomés et l'I.M.T. (*) est de 8 o/o pour toute la région. CLAPIER en 1920 parcourt tout le Secteur et la Basse-Likouala : 11.147 individus sont visités. L'I.M.T. est alors de 15,8 o/o. CLAPIER ne retient que les malades parasités, éliminant de ses statistiques les simples suspects. De 1924 à 1928 les renseignements sont fragmentaires, VASSAL, HUOT, VARNEAU visitent principalement les villages riverains. L'intérieur semble abandonné : une épidémie aurait sévi en 1924, mais nous n'avons pu trouver aucun document s'y rapportant. En 1928, par contre, le District d'Epéna est fréquemment visité par les Agents Sanitaires et, il faut attendre 1930 pour pouvoir établir un « tableau inventaire » concernant l'ensemble du Bas-Oubangui :

Nombre de trypanosomés	s/Impfondo	s/Dongou	s/Epéna
Reconnus depuis 1929	2.373 ?	3.811 ?	??
Reconnus en 1929	121	89	173
Reconnus en 1930	69	327	220
Total restant inscrit au			
31 décembre 1930	641	1.022	952

(*) I.M.T = Indice de morbidité totale. I.C.N. = Indice de contamination nouvelle. I.V.C. = Indice de virus circulent.

soit un I.M.T. de 13,3 o/o et un Indice de Contamination nouvelle (I.C.N.) de 3,5 o/o. La reprise des tournées en 1930 s'accroît au cours des années suivantes. En 1932, l'Inspecteur Mobile de la Trypanosomiose, MURAZ, trouve le Secteur avec les indices suivants : I.M.T. = 16,73 — I.C.N. = 3,83 o/o. De 1932 à 1937, CRESTÉ, MAZÉ effectuent quelques tournées dans le Secteur, mais la majorité est faite par l'Agent Sanitaire DUSSAUD. Et c'est en 1938 qu'éclate une épidémie dans le Nord du District de Dongou et d'Epéna. Il nous semble cependant que le dépistage a été hâtivement fait (docteur THIBAUT) et qu'un grand nombre de simples suspects a été compris parmi les N. T. Quoi qu'il en soit 2.138 malades sont traités par 30.513 injections contre 9.049 seulement pratiquées en 1937. ROLLIN trouve en 1939 la Région en meilleur état : l'alerte est passée et l'Equipe Mobile n° 1 (MORIN) qui prospecte les trois districts en 1939 et 1940 laisse 3.387 malades inscrits au 31 décembre 1940. Ce total monte de 1941 à 1944, mais en partie du fait du manque de contrôle des anciens malades, aussi l'Equipe Mobile n° 2 (SOMMER) qui visite tous les villages du Bas-Oubangui en 1943 raye-t-elle des contrôles un certain nombre d'A. T. considérés comme guéris. 18.281 indigènes avaient été visités. Par contre en 1944, 10.484 seulement sont visités, MÉTÉREAU parcourant principalement les villages riverains de Liranga à Mongouala. Au 31 décembre 1944 nous avons 2.774 malades inscrits sur les tomes répertoires. De 1945 à 1948, la Région est dès lors visitée en entier chaque année : certains villages sont prospectés deux, voire trois fois par an. Au cours de ces trois années deux recrudescences de l'endémie se manifestent : en mai 1946 dans la Haute Ibenga, en août-septembre 1946 aux environs de Liranga. Certaines zones tant par l'indiscipline des populations que par le brassage nécessité par le commerce ou l'Administration voient leurs indices augmenter en particulier aux environs d'Impfondo et d'Epéna. Le reste dénote de 1945 à 1948 une très nette amélioration sur les années précédentes. Le contrôle serré des A. T. pendant trois ans, bien que 688 N. T. soient dépistés au cours de ces trois ans, fait passer le total des malades inscrits de 2.774 en 1944 à 2.415 au 31 décembre 1946 et à 1.930 au 1^{er} janvier 1948. Enfin signalons que la population visitée a progressé chaque année pour atteindre 23.943 visités pour une population recensée de 21.000. Les indices globaux au 1^{er} janvier 1948 sont pour le Bas-Oubangui :

I.C.N.	1,08 o/o
I.V.C.	1,12 o/o
Atteintes nerveuses.	15,2 o/o
I.M.T.	8,4 o/o

Tels sont les résultats rapidement exposés des tournées effectuées depuis 1907 dans cette Région du Bas-Oubangui. On remarquera que les renseignements sont fragmentaires, mais la perte des archives du Secteur lors de la Révolte de 1929, connue sous le nom de « Kongowara », ne permet pas d'utiliser les quelques données que nous avons pour certaines années.

Il est également nécessaire de préciser que les moyens dont nous avons disposé au point de vue transport n'ont pas varié depuis les premières tournées effectuées dans cette Région démunie de route et où la pirogue est le seul moyen existant, d'où une perte de temps considérable.

2. — Etude détaillée et comparaisons entre les résultats des premières visites et ceux des dernières tournées.

Nous envisagerons rapidement les résultats obtenus dans les trois districts :

I. — District d'Epéna.

Considéré depuis longtemps comme un des secteurs les plus contaminés, il ne semble pas que sa population ait considérablement diminué depuis 35 ans : nous basant sur 8 recensements nous estimons son fléchissement à 13 0/0. Au point de vue trypanosomiase il est nécessaire d'envisager 4 zones :

a) *La Basse-Likouala (Terre de Djéké)*. — La trypanosomiase ravage le pays babolé en 1898/1900. En 1920, l'endémie est faible et ne présente rien de particulier jusqu'en 1943. Depuis, les nouveaux cas augmentent chaque année mais dépassent rarement 1 0/0. L'I.M.T. n'est plus que de 5,6 0/0 en 1947 contre 15 0/0 en 1934.

	1920	1934	1945	1946	1947
I.M.T. . . .	2 0/0	15	11,5	7,6	5,6
I.C.N. . . .			1,42	1,28	1,40

Au 31 décembre 1947, on ne compte que 98 anciens malades dans cette Région, mais 30 nouveaux malades, dont 9 en seconde période : les villages de Boha à Botongo sont à surveiller particulièrement.

b) *Le centre du district (Terre d'Epéna)*. — Fortement atteint depuis le début du siècle, une épidémie de folie trypanosomique sévit aux villages d'Epéna en 1909. La population de cette partie du district s'est sensiblement accrue depuis une quinzaine d'années au détriment des terres voisines. Zone de passage, elle est actuel-

lement en piteux état sanitaire : les I.C.N. se sont élevés de 1944 à 1947 : le commerce, le recrutement de main-d'œuvre administrative et le vagabondage, et aussi un dépistage plus serré en sont les principales raisons. Les résultats acquis dans cette terre sont aléatoires :

	1920	1928	1946	1947
I.M.T. . . .	15 0/0	28,1	16,5	16,1
I.C.N. . . .			1,29	2,9

Aux villages d'Epéna, la morbidité totale a cependant diminué : 23 0/0 en 1928, 35 0/0 en 1936, 16 0/0 en 1947.

c) *L'Est du District (Terres des Bongoubou et Bolékè)*. — Depuis les premières visites de 1920 ces terres se sont très nettement dépeuplées ; certains villages où les I.M.T. étaient supérieurs à 35, voire 40 0/0 ont disparu. L'évolution de l'endémie est irrégulière comme le montre le tableau ci-dessous.

		1928	1939	1940	1945	1946	1947
Terre Bolékè	I.M.T. . .	25	18,2	18,1	10	11	4,6 0/0
	I.C.N. . .		9,7	0,9	0,26	0,4	0,4 0/0
	I.V.C. . .		12	1,2	0,4	0,3	0,3 0/0
Terre Bongoubou	I.M.T. . .	26	14,3	14,5	13,5	11,1	7,1 0/0
	I.C.N. . .		6,8	2,09	0,38	3,5	1,5 0/0
	I.V.C. . .		7,7	2,3	0,4	3,2	1,3 0/0

ces terres ne comptent plus qu'un millier d'habitants.

d) *Le Nord du district (Terres du fiabonga-Yessou-Mindjoubou et Elékè)*. — C'est une zone à surveiller constamment. En 1912, RINGENBACK et GUYOMARC'H y dépistent 60 malades, soit un I.M.T. de 8 0/0 ; en 1920, CLAPIER ne trouve que 1 0/0 de trypanosomés. Cette zone est très fréquemment visitée de 1928 à 1932 par les Infirmiers de la S.I.M.T.C. puis par DUSSAUD de 1932 à 1943. Les indices sont particulièrement élevés en 1928-1930 et en 1936-1938.

		1912	1920	1928	1930	1933	1938	1947
Kabonga	I.M.T. . . .	8	1	15,5	15	30	32	12 0/0
Mindjoubou		7	—	24	—	33	28	15,6 0/0
Elékè			15	17,6	18	—	—	5,6 0/0
I.C.N. Kabonga					8	10	13	1 0/0

La population de ces terres est restée sensiblement identique à celle des premiers recensements.

La trypanosomiase est donc loin d'être erradiquée de ce district d'Epéna. Exception faite des Terres des Bongoubou, Bolékè, Elékè peu peuplée et du pays habolé fortement peuplé, le district d'Epéna reste à surveiller de près.

II. — District d'Impfondo.

Nous distinguerons deux zones : a) *Le Sud du District (terre du Bas-Oubangui)*. — La maladie du Sommeil ravage les rives du Congo et de l'Oubangui aux environs de 1890. La Mission MARTIN, LEBŒUF et ROUBAUD visite les villages riverains en 1907 : Liranga se révèle comme un dépôt de sommeilleux : 14 individus sont reconnus trypanosomés sur 34 suspects retenus. En 1911, HECKENROTH trouve une moyenne de plus de 11 0/0 de malades dans ces villages de la Mission catholique. De 1914 à 1924, OUZILLEAU, CLAPIER, HUOT, VASSAL visitent cette zone et notent l'extrême abondance de glossines et décèlent de nombreux malades. Nous ne possédons aucun renseignement pour les années 1927 à 1940 : le sud du district est cependant visité à plusieurs reprises, mais vraisemblablement par les médecins du Secteur XIII (Fort-Rousset, Loukoléla). De 1940 à 1946 la trypanosomiasse est stationnaire. Au mois de juillet 1946 éclate une bouffée épidémique : plus de 40 malades sont dépistés en deux tournées à Liranga même et dans les villages situés en amont. En 1947 la situation est meilleure : mais l'instabilité des indigènes, leurs professions, la proximité du Congo Belge sont des obstacles sérieux.

Village	1907	1911	1914	1920	1946	1947
Liranga I.M.T. . . .	15	13,7	7,3	14	13,4	12,1 0/0
Boubangui » . . .	—	—	—	élevé	33	33
Ballois »	—	—	—	15	16,5	17,3
Terre Bas-Oubangui . .		10	11	—	8,7	11,7
I.C.N.					2,9	2,6
I.V.C.					2,91	2,7

De nombreux villages de cette zone ont disparu, les gros groupements des Ballois sont actuellement insignifiants.

b) *Centre et Nord du District (Terres d'Impfondo et de Mohitou)*. — La population de ces terres a diminué de 50 0/0 pour certains villages en moins de 50 ans. De Nianguï à Impfondo, OUZILLEAU visite en 1914 près d'un millier d'individus de plus que nous n'en voyons en 1945, 1946 et 1947... En 1907, LEBŒUF n'examine aucun sujet à Impfondo. HECKENROTH visite le premier cette région et trouve une moyenne de 15 0/0 de trypanosomés, mais 80 0/0 en certains villages riverains. OUZILLEAU en 1914 prospecte les villages de la rive et ceux de l'intérieur. La terre de Mohitou semble très atteinte. La morbidité s'élève à 18 0/0 en 1932 et à 23 0/0 en 1934. En 1939 l'indice de virus circulant est encore de 5,2 0/0 (ROLLIN).

Le vagabondage, le recrutement de travailleurs administratifs, le commerce s'accroissent à partir de 1944 et en 1945 l'I.C.N. monte à 2,3, passe à 4,3 en 1946 et revient à 1,6 en 1947.

Village	1911	1914	1920	1934	1939	1947
I.M.T. Impfondo . . .	5,24	17,5	—	18	—	7,4
» Poste d'Impfondo .	14,5	18	—	—	—	16,5
» Flottants . . .	—	—	—	21,5	26	20 à 35
Terre d'Impfondo . . .	—	18,8	7	23	17,7	11,5
Terre de Mohitou . . .	—	17,5	11	—	21	16,7

L'endémie est donc bien ancrée dans ce District : il semble difficile, vu la proximité du poste, d'y obtenir des résultats spectaculaires.

III. — District de Dongou.

Il constitue le seul district de la Région dont la population n'a cessé d'augmenter depuis 1910, mais augmentation due à l'immigration. Le nord seul de cette partie du Bas-Oubangui s'est dépeuplé, mais moins par le fait des endémies que par les départs vers Brazzaville... Nous distinguerons trois zones :

a) *Nord du District. Pays Mondjombo ou terre de Bétou.* — La population a diminué de 40 0/0 en 25 ans. Cette zone est cependant en bonne voie d'amélioration et les indices divers y sont en nette régression depuis 1940. Seul le village de Yamamba, mal situé en forêt marécageuse, donne des indices élevés.

Villages	1911	1914	1920	1946	1947
Rives Bétou I.M.T . . .	7,9	10	—	9,8	5
» Makinda » . . .	40	24	10	13	8,9
Intérieur Yamamba » . . .	—	—	—	14	16
Ensemble des villages Bandza . .	6,5	—	19	5	3 1
Total pays Mondjombo : I.M.T .	—	6,5	11	5,7	4,3
» I.C.N.	—	—	—	0,63	0,45
» I.V.C.	—	—	—	0,71	0,46

Ces indices 1946 et 1947 sont parmi les plus faibles au Bas-Oubangui.

b) *Zone de Dongou (Terre de Dongou).* — La population de cette zone comprenant les basses Ibenga et Motaba a doublé en 25 ans. En 1911 HECKENROTH visite les villages de Dongou qui comptent peu d'étrangers. L'apport de population originaire de la Lobaye entraîne une augmentation notable des cas de trypanoso-

miase. Ces populations difficilement contrôlables offrent de sérieuses difficultés à la prophylaxie de la Maladie du Sommeil.

Village	1911	1914	1920	1947
I.M.T. Dongou-Poste	1,9	4,9	9	8 2 0/0
» Flottants	4	7,1		16,5
Terre de Dongou	—	—	10,7	7,5
Population visitée			1.253	3.486

Les indices de contamination nouvelle tant en 1945 qu'en 1946 et 1947 sont faibles pour l'ensemble des villages, ils ne sont importants que pour les « flottants » employés par le seul colon du Bas-Oubangui (aussi les visites furent-elles multipliées en 1946 et 1947).

c) *Zone de vallées de la Motaba et de l'Ibenga (Terres d'Enyélé, de Macao et de Djoubé).* — Connue depuis fort longtemps des Indigènes la Maladie du Sommeil ravage les hautes vallées de l'Ibenga et de la Motaba vers 1902. L'épidémie cause plus de 50 o/o de décès chez les Ekenga. La population de ces deux rivières s'est sensiblement accrue aux dépens de la Région de la Lobaye : les populations autochtones ont cependant moins regressé que dans les autres districts. La terre de Djoubé a perdu 2,8 o/o de sa population en 30 ans, certains groupements Ekenga et Idongo ont perdu de 7 à 15 o/o depuis 1930.

Venant du Kabonga, RINGENBACK et GUYOMARC'H visitent cette zone en 1912-1913 : la Haute Motaba semble très atteinte (I.M.T. de 20 à 34 o/o) et la Terre de Djoubé beaucoup moins contaminée. OUZILLEAU visite en 1914, de mars à mai, 6.554 individus (nous en visitons de 6.000 à 6.500 en 1946 et 1947) : il dépiste 535 malades, mais seulement 339 positifs dans le sang, soit 7,6 o/o. Sur la Moyenne Motaba, le poste de Mombellou est très atteint, son I.M. passe de 20 à plus de 30 o/o en 1920 : CLAPIER fait fermer ce poste. Une forte épidémie sévit vers 1924 : nous n'avons pu réunir aucun renseignement à son sujet. En 1926, l'I.M.T. est de 10 o/o dans la Basse-Motaba. On ne note aucun fait particulier de 1930 à 1938 : à cette époque éclate l'épidémie relatée précédemment : 1.362 malades sont dépistés, dont 1.266 en période lymphatico-sanguine. L'I.C.N. atteint 29 o/o. En 1939, la situation semble rétablie, mais un grand nombre des malades dépistés en 1938 sont encore positifs. Depuis lors l'endémie se stabilise et on ne note qu'une légère recrudescence en 1946 à Mompoutou (I.C.N. = 3,4 o/o) sur l'Ibenga, et à Likombo-Dzingo (I.C.N. = 3,6 o/o) sur la Motaba. En 1947, la situation est nettement favorable sur toute l'Ibenga, par

contre l'I.C.N. est de 3,04 o/o à Bangui-Anikou sur la Motaba, villages situés à 3 heures de pirogue en amont de Likombo.

Terre ou village	1912	1914	1918	1920	1938	1947
Haute Motaba I.M.T	24	4,6	5	5,8	22	7 o/o
M'Bei	34	(village déplacé en 1925 ?)				4,3
Haute Ibenga	20	4		4,9	17	5
Terre d'Enyèllè		17		8,8	29	5,5
» de Djoubé	9	3,8		18	28,5	6,9

La situation actuelle du District de Dongou est donc encourageante : l'I.M.T. n'y est que 7,4 o/o et l'I.C.N. de 0,4 o/o.

CONCLUSION

La comparaison des pourcentages obtenus lors des premières tournées et de ceux établis ces dernières années montre une nette amélioration pour un certain nombre de zones, par contre, *a priori*, les résultats sont moins brillants pour d'autres, mais à cela il convient de préciser que deux épidémies ont eu lieu entre les premières tournées et les nôtres, et que le nombre des individus visités est allé en croissant. Nous avons dit précédemment qu'au 1^{er} janvier 1948, nous avons 1.932 malades inscrits : parmi eux nous avons 1.089 trypanosomés dépistés depuis moins de 5 ans, ceux-ci ne représentent que 5 o/o de la population recensée, et 4,5 de la population totale visitée. L'I.C.N. annuel oscille aux environs de 1 o/o. Or, lors des premières tournées ces indices étaient de 15, voire 25 à 35 o/o ! Il est donc permis de parler d'amélioration.

Amélioration certaine mais non disparition : pour les trois Districts nous avons au début 1948 :

	D. Impfondo	D. Dongou	D. Epéna
Trypanosomés inscrits	484	819	629 o/o
I.C.N. 1947.	2,5	0,4	1,08
I.V.C. 1947.	2,6	0,4	1,12
I.M.T. Théorique.	13	7,4	8,4

Il ne saurait être question ici de discuter les moyens efficaces de prophylaxie, disons pour clore cet exposé que seules de fréquentes tournées permettront la stabilisation de l'endémie dans le Bas-Oubangui, leur réalisation est subordonnée aux conditions matérielles dont dispose le Médecin-Chef (Moyen de transport, personnel, etc...) et à son tempérament...

BIBLIOGRAPHIE

- MARTIN, LEBCEUF et ROUBAUD. — Mission d'Etude de la Maladie du Sommeil au Congo français. *Société de Géographie*, 1907.
- RINGENBACK et GUYOMARCH. — Notes de Géographie Médicale de la Mission de Délimitation A. E. F.-Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 1914 et 1915.
- HICKENROTH. — Maladie du Sommeil au Congo et en Oubangui. *Annales de Méd. et d'Hygiène Colô.*, t. 16, 1913 (observ. de 1911).
- OUZILLEAU. — Enquête sur la Trypanosomiase dans le Moyen-Congo (Ibenga-Motaba). *Bull. Soc. Path. Exo.*, 1920 (observ. de 1914).
- PIOT. — Sur le fonctionnement d'un secteur de prophylaxie de la trypanosomiase. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 1919.
- CLAPIER. — Etat actuel de la Trypanosomiase en pays bangala et état actuel de la Maladie du Sommeil dans l'Ibenga-Motaba. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 1920 et 1922.
- Les archives de la Région Sanitaire de la Likouala. Impfondo. Rapports des Médecins-Capitaines* ROLLIN et MÉTÉREAU, 1939-1944.
- Notes personnelles de* DUSSAUD, Agent Sanitaire dans la Likouala de 1932 à 1943 et de juin 1946 à octobre 1947.
- Rapports personnels de* 1945, 1946 et 1947. Direction Santé Publique A. E. F.-Brazzaville.

Discussion.

M. G. MURAZ. — Devant les chiffres, résultats bien décevants, que notre président vient d'écrire sur ce tableau, je me demande si la solution d'un tel problème endémo-épidémique ne pourrait être trouvée dans la reprise du *projet de transfèrement* des populations qui fut autrefois exécuté par l'administration congolaise à l'instigation du médecin général BOYÉ, vraisemblablement après la lecture des rapports si complets de CLAPIER.

Une reconsidération qui devrait être entourée de meilleures garanties de succès.

Car cette tentative fut un total échec.

Les habitants de ces régions riveraines de l'Oubangui ne parvinrent pas tous dans la région choisie pour leur transfèrement, le Moyen-Congo. Et quelques mois après le voyage forcé de ces « personnes déplacées » (le terme était alors ignoré...), la plupart de celles-ci avaient regagné leurs terres d'origine.

J'eus personnellement les mêmes déboires dans le Moyen-Chari, au sujet d'un village de 1.200 habitants dont la contamination totale, après les prospections de BOUILLIER et les miennes, s'élevait à 52 o/o : Guéra, au sud de Moissala, sur le Bahr Sara. A titre d'essai, j'avais fait transférer cette agglomération à 200 km. au nord de ses terres surinfestées de glossines. Trois mois après, la

population tout entière était réapparue sur la terre de ses ancêtres.

En 1941 aussi, échoua le projet de peuplement des terres inhabitées de l'Office du Niger, au Soudan, par la population sévèrement triée de trois villages du confluent Bani-Niger.

Bref, si un tel plan de transfèrement était adopté pour l'Ibenga-Motaba, il faudrait entourer son exécution de mesures très surveillées et longuement suivies.

Deux mots enfin, pour confirmer ici l'œuvre de chimioprophylaxie anti-sommeilleuse si méritante qu'ont menée depuis 40 ans les médecins H. C. des Troupes coloniales (notre président en sait quelque chose) dans des régions aussi contaminées de trypanosomiase que l'Ibenga-Motaba et le bassin de la Sangha, pour l'A.E.F.

Car j'ai encore en mémoire, touchant cette dernière région (Haute-Sangha), une conférence qui fut faite il y a environ deux ans à l'Académie des Sciences Coloniales, et où le rôle de la prophylaxie chimique fut par trop minimisé devant les... promesses du piégeage des glossines.

D'effet pratiquement nul en forêt, je mets ce mode de prophylaxie mécanique sur le même plan, *dans les conditions de même terrain, la forêt*, que celui de l'épandage de D.D.T. par avion.

Sur ce dernier point, je tiens pour une véritable supercherie, — le mot ne me semble pas déplacé, — à l'usage de lecteurs non-africains, — que la Conférence de Brazzaville de février 1948 ait « recommandé » un tel procédé, interdit aux budgets coloniaux français et efficace pour une trop courte durée (il n'atteint pas les pupes) comme remarquable en tous terrains dans la lutte anti-tsétsés.

De telles « recommandations » s'apparentent, à mon avis, à la publicité déréglée qu'on a récemment consacrée à l'antricyde (le 7.555, de l'Imperial Chemical Industry), ce composé quaternaire de la série hétérocyclique, ce sel magique enfin qui doit, chlorure ou diméthylsulfate, « libérer l'Afrique des trypanosomiasés animales pour en faire une immense réserve de bétail... »

M. J. SCHNEIDER. — La prophylaxie chimique par la pentamidine (Lomidine) a maintenant fait ses preuves, récemment M. LE ROUZIC aux « Journées Médicales » de Bobo-Dioulasso a rapporté que 90.000 individus ont maintenant été protégés par cette méthode en A.O.F., il a conclu que la phase expérimentale était terminée et que partout où la prophylaxie agronomique était impossible, c'est-à-dire dans les régions de forêt, il était nécessaire d'appliquer la chimioprophylaxie ; le texte de ce rapport sera publié dans le *Bulletin Médical de l'A.O.F.* Nous pensons que cette chimioprophylaxie pourrait être appliquée avec succès dans la zone endémique du Bas Oubangui.

NOUVEAUX DOCUMENTS SUR LA PROPHYLAXIE CHIMIQUE,
OBTENUE PAR VOIE ORALE, CHEZ LE RAT,
CONTRE L'INFECTION A *TRYPANOSOMA GAMBIENSE*
(SOUCHE YAOUNDÉ)

Par L. LAUNOY (*)

Poursuivant nos recherches sur la prévention chimique, par voie orale, contre l'infection à *T. gambiense*, inoculé au Rat, nous avons, dans les expériences qui suivent, employé comme agent préventif un nouveau sel du diamidino-diphénoxypentane, le *Pénicillinate de lomidine*.

La formule brute de ce sel est : $(C_{16}H_{17}O_4N_2S)^2C_{19}H_{24}O_2N_4$; il se présente sous la forme d'une poudre blanche, de poids moléculaire égal à 1.006 (666 pour l'acide pénicillinique et 340 pour la base lomidine) ; 1 g. de cette substance représente donc 0 g. 337 de base. Ce composé est très faiblement soluble dans l'eau ; quand on essaie de le mettre en suspension dans ce liquide, une très petite portion se dissout, mais la plus grande quantité s'hydrate et se transforme en fin de compte, en une masse pâteuse, collant à l'agitateur ou sur la paroi du récipient ; on ne peut donc en obtenir d'émulsion fine ; mais la solubilité du pénicillinate de lomidine dans l'alcool éthylique permet de réaliser celle-ci. En effet, la solution alcoolique précipite par l'eau en fines particules, restant en suspension pendant un temps suffisant à traiter l'animal. Il faut toutefois opérer rapidement, car l'on assiste d'une part, à la dissolution très partielle de la substance précipitée et d'autre part, à la rupture de la suspension sous forme de substance visqueuse, collant aux parois du récipient et de la seringue à cathétérisme. Ajoutons que le fin précipité obtenu par addition d'eau salée glucosée, à la solution alcoolique, se dissout facilement dans l'eau acidulée ; la résorption gastrique n'est donc pas exclue.

L'absorption d'une dose de 0 g. 075, celle de 0 g. 05 de pénicillinate de lomidine et même celle de 0 g. 025 pour 100 g. provoque rapidement un choc qui se traduit, extérieurement, par l'aplatissement du corps sur le sol et une légère tachypnée. Ce choc indique une rapide résorption du corps ingéré.

Rappelons que la pénicilline et les pénicillينات sont sans action sur les infections à *Trypanosoma* ; seuls les caractères physico-

(*) Séance du 13 avril 1949.

chimiques du pénicillinate de lomidine, en particulier son insolubilité dans l'eau, nous ont incité à son emploi (*).

Dans cette étude, nous avons employé trente-et-un animaux répartis dans trois expériences en douze animaux traités préventivement et dix-neuf témoins.

Expérience XIV. — Le 20 avril 1948, nous faisons absorber aux rats nos 300, 301 et 304, les doses respectives de 0 g. 075, 0 g. 04, 0 g. 06, de pénicillinate de lomidine pour 100 g. — 14 jours après (4.V.1948) la prise médicamenteuse, les rats ci-dessus sont inoculés par voie péritonéale en même temps que leurs témoins (302 et 303) avec 0 cm³ 5 d'une suspension de parasites, riche d'au moins cinquante trypanosomes par champ (Oculaire 1, objectif 7). Aucun phénomène pathologique n'est à retenir concernant les rats 301 et 304. Le rat 300 fut inoculé une *seconde* fois (22 juillet 1948), donc 79 jours après la première inoculation, en même temps que le rat 331, témoin de cette seconde inoculation. Le 21 septembre 1948, le rat 300 pèse 135 g.; un examen prolongé nous permet d'observer 1 trypanosome dans le sang circulant. Toutes les recherches ultérieures furent négatives; cet animal est vivant et en très bon état. Les témoins (rats 302, 303, 331) sont morts en trypanémie dense aux quarante-et-unième (302), septième (303), cent-vingt-deuxième (331) jours de l'infection.

Expérience XV. — 24 mai 1948. Deux rats (nos 305 et 310) absorbent le 24 mai 1948, 0 g. 05 0/0 de pénicillinate de lomidine. Leur poids est respectivement de 137 et 177 g.

Rat 305 — On le soumet à une *première* inoculation (1.VI.1948) 7 jours après l'absorption du médicament. Une *seconde* inoculation est pratiquée (15.VI.1948), puis une *troisième* (6.VII.1948) et une *quatrième* (6.IX.1948). L'animal a donc été infecté les septième, vingt-et-unième, quarante-deuxième et cent-quatrième jours après la prise préventive. A chaque inoculation de l'animal traité, on opposait celle d'un témoin neuf. Ces témoins sont morts en quarante-et-un (309), quarante-trois (314), cinquante-deux (307), quarante-sept (341) jours après l'inoculation. Le 5 avril 1949, le rat 305 est en parfait état, il pèse 225 g., il n'a jamais présenté de trypanosomes, il a gagné 88 g. depuis le début de l'expérience.

Rat 310. — Le rat 310 a été inoculé 24 heures (25.V.1948), 7 jours (1.VI.1948), 42 jours (6.VII.1948), 104 jours (6.IX.1948) après l'absorption préventive. Il n'a jamais présenté de trypanosomes dans son sang et il a atteint le 8.X.1948, 220 g., ayant gagné 43 g. depuis le 24.V.1948. Au début de février 1949, le rat maigrit; le 25 mars 1949, il ne pèse plus que 170 g. Il est sacrifié. L'autopsie montre les ganglions lymphatiques inguinaux et mésentériques, tout à fait normaux et non parasités. L'examen de la cage thoracique révèle une pneumonie caséuse très étendue, intéressant les deux poumons. Le lobe inférieur droit est fortement hépatisé, nous y trouvons une cavité pleine de pus. Les témoins du rat 310 (313, 312, 311 et 342) sont morts en 57 jours, 77,

(*) Nous remercions vivement les Services Scientifiques de l'Usine Chimique, Rhône-Poulenc à Vitry-sur-Seine, qui ont préparé le composé utilisé dans notre recherche.

43 et 24 jours. Le rat 310 lui-même fut sacrifié au *trois cent cinquième* jour suivant la première inoculation.

Expérience XVI. — 25 juin 1948. Dans cette expérience, nous avons employé des animaux jeunes, au nombre de quinze. Ce sont les rats 315 à 324 inclus, 327 à 330 inclus et 332. Sauf les rats 327 et 329, du poids respectif de 150 et 145 g., les autres animaux pesaient de 65 à 95 g.

Le traitement préventif est réalisé le 25 juin 1948 ; les rats reçoivent pour 100 g. : 0,035 o/o (315), 0,038 o/o (317), 0,05 o/o (319), 0,039 o/o (321). Ils sont inoculés en même temps que leurs témoins le 6 juillet 1948, soit 11 jours après l'absorption médicamenteuse. Les quatre témoins succombent en quarante-deux (316), vingt-trois (318), vingt-deux (320), soixante-dix-sept jours (322). Le 5 avril 1949, les rats traités préventivement sont vivants, mais deux d'entre eux (317, 319) sont restés malingres et chétifs.

Le 7 avril, le rat 319 qui pèse 112 g. *est sacrifié*. L'autopsie montre une rate petite, des organes abdominaux parfaitement nets, pas d'hypertrophie ganglionnaire ; l'examen des ganglions inguinaux, mésentériques, médiastinaux est négatif. Cependant, on passe le sang du cœur et du tissu cérébral à cinq souris.

Le rat 323 qui a, lui aussi, absorbé sa prise médicamenteuse (0,052 o/o) le 25 juin 1948, fut inoculé deux fois, à 6 jours d'intervalle (22 juillet et 28 juillet 1948, soit 27 et 33 jours après le traitement. Le sang reste négatif et l'animal paraît en bon état jusqu'au 16 novembre 1948, où il est trouvé couché sur le côté gauche, atteint de paralysie brusquement apparue. On le sacrifie pour autopsie. L'inoculation du sang à deux souris est positive en 16 jours. Les rats témoins (324 et 332) ont succombé en 48 et 45 jours.

Les rats 327 et 329, traités comme les précédents le 25 juin 1948, avec 0 g. 05 o/o sont inoculés le 28 juillet, soit 33 jours après médication ; ils sont positifs le 9 septembre et meurent le 18 en 62 et 48 jours, en trypanémie dense, sans avoir présenté d'accidents nerveux. Les témoins 328 et 330 sont morts en 48 et 20 jours.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1° Au cours de ces recherches, les 12 animaux traités préventivement ont absorbé de 0 g. 035 o/o à 0 g. 075 o/o de pénicillinate de lomidine. Neuf rats sur douze traités ont résisté à l'épreuve d'inoculation, faite plus ou moins tardivement après le traitement.

2° Les épreuves de l'état réfractaire des animaux traités préventivement, et pratiquées par injection intrapéritonéale massive de *T. gambiense* (souche Yaoundé), de 11 à 14 jours après l'absorption médicamenteuse, furent toutes négatives (9 rats). Les épreuves pratiquées du *vingt-septième* au *trente-troisième* jour inclus, ont été positives (rats 323, 327, 329).

3° Deux animaux (305 et 310) parmi les douze traités, ont résisté à quatre épreuves successives, un (300) a résisté à deux épreuves. Nous croyons que dans ces trois exemples, on peut

admettre qu'une immunité d'ordre humoral a suivi la première inoculation, opérée sous prévention chimique ; pour les numéros 305 et 310, elle s'est probablement accentuée aux inoculations ultérieures, ceci est à vérifier.

4° Le 10 avril 1949, le temps d'observation varie pour les animaux survivants entre 278 et 341 jours, comptés à partir de l'inoculation d'épreuve.

5° Les 19 animaux témoins sont morts, leur moyenne de survie fut de 46 jours.

Addendum.

a) Le 7 juin 1949, au moment de la correction des épreuves, les cinq souris inoculées le 7 avril avec sang et cerveau du rat 319, sont vivantes et non infectées.

b) Les rats survivants le 10 avril le sont toujours et indemnes. Au 7 juin 1949, le temps d'observation est donc pour ces animaux de trois cent trente-six ou de trois cent quatre-vingt-dix-neuf jours.

PRÉCISIONS SUR LA VIRULENCE ACTUELLE DE *T. GAMBIENSE* (SOUCHE YAOUNDÉ) POUR LE RAT

Par L. LAUNOY (*)

Du 19 mai 1947 au 14 janvier 1949, inclus, la durée d'évolution totale de l'infection du rat (albinos) par *T. gambiense* (souche Yaoundé) diminue d'une façon sensible et régulière. Pour des animaux qui n'ont été l'objet d'aucune intervention, sauf inoculation intrapéritonéale du parasite, nous avons noté, selon les périodes, une durée totale moyenne de la maladie très différente. Ainsi : du 19 mai 1947 au 5 septembre 1947, la moyenne de survie, pour 19 animaux témoins, est de 69 jours après l'inoculation. Cette durée est à quelques jours près en accord avec les résultats de E. ROUBAUD, G. STEFANOPOULO et Mlle DUVOLON (1944). Parmi ces 19 animaux, les plus longues survies furent de 132 jours (rat 26) et de 116 jours (rat 33) ; la plus petite est de 45 jours (rat 23).

Du 6 décembre 1947 au 23 avril 1948, pour 19 animaux inoculés (expériences IX^a et IX^b, X, XI, XII, XIII), la moyenne de survie de ces témoins fut de 54 jours. La plus longue évolution se prolonge 94 jours (deux cas), la plus petite en compte 31.

(*) Séance du 9 mars 1949.

Pour la période qui s'écoule entre le 4 mai 1948 et le 14 janvier 1949, pour 38 animaux témoins inoculés (expériences X, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII), la moyenne de survie est de 47 jours. Cette moyenne est encore importante, mais elle supporte deux longues maladies, l'une de 128 jours (rat 333), l'autre de 122 jours (rat 331). Ces longues maladies sont compensées par le fait que 8 animaux de cette période succombent rapidement, c'est-à-dire du 17^e au 24^e jour après l'inoculation (rats 318, 320, 326, 330, 338, 342, 346, 380). Pour 3 autres animaux (rats 328, 349, 355), l'évolution s'achève en 28, 34 et 36 jours. Comme les rats dont nous avons disposé pendant ces deux années proviennent tous du même élevage et que, d'autre part, l'alimentation qu'ils ont reçue était toujours abondante, variée, correctement équilibrée, et comme ces animaux n'ont pas souffert du froid, il apparaît que la virulence de notre parasite pour le rat s'oriente vers une exaltation. Nous ajoutons que la différence du poids des animaux inoculés n'intervient pas dans les cas de mortalité précoce. Dans le tableau ci-dessous, nous avons figuré les fréquences de mortalité observées pour deux groupes de 38 animaux pendant les deux périodes s'étendant la première, du 19 mai 1947 au 23 avril 1948, la seconde, du 4 mai 1948 au 14 janvier 1949. Les fréquences de mortalité observées sont placées à droite et à gauche de la colonne médiane indiquant les décades. Pour chaque décade, nous avons indiqué les fréquences cumulées pour cent. Ce tableau montre nettement la moindre résistance des animaux de la seconde période, comparée

Inoculations pratiquées du 19 mai 1947 au 23 avril 1948		Désignation des intervalles (décades)	Inoculations pratiquées du 4 mai 1948 au 14 janv. 1949	
Fréquences cumulées o/o	Fréquences observées		Fréquences observées	Fréquences cumulées o/o
0	0	5-15	1	2,63
0	0	15-25	8	23,68
10,5	4	25-35	2	28,9
21	4	35-45	9	52,6
44,7	9	45-55	9	76,3
65,8	8	55-65	2	81,3
81,3	6	65-75	2	86,8
86,8	2	75-85	3	94,7
94,7	3	85-95	0	—
—	0	95-105	0	—
—	0	105-115	0	—
97,3	1	115-125	1	97,3
100	1	125-135	1	100
	38		38	

à ceux de la première. Il est vrai que le temps d'observation pour la seconde période est de 8 mois et 1/2 environ, contre 11 mois pour la seconde période. Les éléments de comparaison ne sont pas tout à fait identiques. La différence qui existe nous paraît assez négligeable, ce qui compte, ce sont les effectifs, ils sont les mêmes dans les deux cas.

Les nombreux passages (16 passages sur souris, entrecoupés de 4 passages sur rat, pratiqués du 14 mars 1947 au 26 mars 1948) sont probablement à la base de cette relative exaltation de virulence. Cependant, nous pensons aussi que celle-ci peut dériver d'une expérience, d'ailleurs de courte durée, du passage de notre souche sur rats. Rappelons à ce sujet, que J. H. SANDGROUND (1947) (1) a provoqué une augmentation considérable de virulence de la souche « Nzale » de *T. gambiense*, provenant du Congo belge, par son passage sur rats. Ainsi, la durée de survie qui, d'après une moyenne établie sur 31 rats était de 166 jours et de 196 jours pour 60 autres, avec des cas de survie de 15 mois après inoculation, devint après passage sur rats, inférieure à 7 jours. L'exaltation de la virulence d'un parasite microbien par passage sur des animaux jeunes, est connue depuis longtemps ; nous-même avec Mlle MARIE PRIEUR, avons exalté la virulence d'une souche de *T. congolense* par passage sur jeunes chats (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932). Toutefois, dans notre cas, la virulence exaltée restait limitée aux chatons qui, au lieu de faire une maladie chronique, succombaient rapidement après inoculation. La virulence exaltée ne se manifestait pas sur les chats adultes. Rappelons aussi les anciennes expériences de E. SERGENT et A. DEGUILLAUME, sur l'exaltation de *T. berberum* par passages répétés sur cobayes (2).

Actuellement, nos expériences sur rats (du poids de 23 g. minimum à 43 g. maximum), avec *T. gambiense*, ont comporté 5 passages. Chez ces animaux, la moyenne d'évolution totale fut de 46 jours. La caractéristique de cette expérience fut, au moins à son début, la rapidité de l'invasion sanguine. Ainsi, les rats 174 et 175 (28 mars 1948) inoculés avec la souche conservée sur souris, présentent un sang positif au 12^e jour. Pour les rats 176 et 177 (19 avril 1948) 178 et 179 (23 avril 1948), l'invasion sanguine est acquise en 4 jours. La rapidité d'invasion du milieu sanguin s'est arrêtée à ce 3^e passage ; elle se manifeste en effet seulement le 18^e jour pour le rat 181 (7 mai 1948, passage de 179), le 11^e jour pour le rat 180 (8 juin 1948, passage du rat 181), le 12^e jour pour le rat 184 (22 juillet 1948). Le manque de petits animaux nous fait abandonner l'expérience.

La souche *T. gambiense*, provenant du rat 179, transmise à la

souris le 1^{er} juin 1948, est suivie jusqu'à ce jour (28 février 1949, 11^e passage) de façon ininterrompue. Les expériences faites avec cette souche (la quantité de parasites inoculés par voie péritonéale, à des rats de 100 à 150 g., variant de 15 à 20 millions environ à 800.000 environ), nous ont montré que l'invasion sanguine, dans la très grande majorité des cas, est effective le 3^e jour après l'inoculation et même à la fin du 1^{er} jour. Cette première invasion est de courte durée (2 à 3 jours), elle est suivie pendant la quinzaine ultérieure, de la disparition sanguine des parasites ; mais l'inoculation du sang des animaux ainsi apparemment et spontanément blanchis à des souris, est positive.

L'observation continue des animaux infectés montre, comme on le sait, une série de rechutes et de trypanolyses ; les animaux succombent habituellement en septicémie dense.

Dans les lignes suivantes, nous détaillons les résultats ci-dessus schématisés, se rapportant à l'infection première et à la première trypanolyse.

Au cours des expériences XVIII^b, XIX, XXI, XXII et XXIII, poursuivies du 17 septembre 1948 au 14 janvier 1949, 24 animaux furent inoculés par voie péritonéale avec la souche rat 179 et avec les densités variables de parasites, indiquées ci-dessus ; dans ces limites, le taux variable d'unités parasites inoculées, ne nous a pas paru influencer sensiblement la rapidité de l'invasion sanguine.

Sur les 24 animaux inoculés, 1 animal était positif dans les 24 heures (378), un autre le 2^e jour (377) ; 20 le sont le 3^e jour ; un le 4^e jour ; le dernier n'a pas été examiné à temps. Dans 12 cas, le sang fut du 8^e au 11^e jour après infection, inoculé à des souris ; le sang s'était spontanément débarrassé des parasites de première invasion, et cependant, il fut dans ces 12 cas, infectant pour la souris. Dans ce cas, l'infection aux souris était positive du 20^e au 40^e jour après inoculation ; la quantité de sang inoculée par voie péritonéale, était inférieure à 0,01 cm³.

Quel est le temps habituel d'incubation de *T. gambiense* (Yaoundé) chez le rat blanc ?

Dans les expériences de STEFANOPOULO, le temps d'incubation chez le rat, est compris entre 4 et 45 jours. Nous-même avons donné (1947) les chiffres suivants : 8 à 50.

Cependant, depuis plusieurs mois et déjà avant l'emploi de la souche rat 179, nous avons observé une invasion sanguine précoce dans un certain nombre de cas. Par exemple, le 4 mai 1948, le rat 302 (passage du raton 174) est positif en 3 jours, le rat 303 également. Dans l'expérience XX, qui comporte 9 animaux (passage du sang d'un jeune rat n° 73) 4 d'entre eux (n°s 365, 367, 368, 369) sont positifs en 3 jours. Sur les 5 autres, 3 sont positifs

en 67 (362), 12 (365), 29 (370) jours ; les 2 autres animaux (364 et 366) avaient été traités avant apparition de parasites le 10^e jour qui a suivi l'inoculation.

Le passage sur rats a-t-il fixé le caractère envahissant du parasite ou bien nous trouvons-nous en présence d'une manifestation cyclique, temporaire ? La suite de nos observations nous le dira ; il nous a paru intéressant de situer à leur date, les faits rapportés dans cette note.

Conclusion. — La souche de *T. gambiense* dont nous disposons actuellement, injectée par voie péritonéale, au rat blanc, au taux de 1 à 20 millions de corps microbiens, envahit rapidement (1 à 3 jours) le système circulatoire de l'hôte. La présence visible des parasites est brève, elle est suivie de trypanolyse ; le sang paraît blanchi, mais cependant, il est infectant à dose infime, pour la souris. Ce pouvoir infectieux précoce du sang est d'ailleurs évident, même dans le cas où la période dite d'incubation (au sens clinique du mot) se prolonge anormalement (rats 362-366). Ajoutons que, pour la première fois, nous avons noté avec le rat 356 (animal témoin), 1 cas de paraplégie apparue 36 jours après l'infection (expérience XIX du 12 octobre 1948).

Enfin, l'injection massive, par voie péritonéale (de 500.000 à 2 millions de parasites) à des souris, est également suivie, rapidement (dans les 48 heures au plus tard), de l'invasion sanguine et même de la mort en septicémie dense, de certains de ces animaux dans les 7 jours qui suivent (*Exp. XXIV, mort de 6 animaux sur 15, du 24 février 1949 au 3 mars 1949. Exp. XXV, du 8 mars 1949, septicémie en 24 heures de 7 animaux sur 9*).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SANDGROUND (J. H.). — *Ann. of Trop. Med. and Parasit.*, 1947, vol. XLI, nos 3-4, p. 293.
- (2) SERGENT (E.) et DEGUILLAUME (A.). — *Arch. Inst. Pasteur. Tunis*, 1922, p. 469.

Discussion.

M. STEFANOPOULO. — Depuis que M. ROUBAUD m'a confié la souche de *T. gambiense* — « Yaoundé » — dont vient de nous entretenir M. LAUNOY, je n'ai pas cessé d'étudier son comportement vis-à-vis des divers animaux de laboratoire. Avec M. ROUBAUD et nos collaborateurs, j'ai eu déjà l'occasion de parler ici même des

propriétés neurotropes que cette souche manifestait vis-à-vis des petits rongeurs (v. ce *Bulletin*, 1943, 36, 43 ; 1944, 37, 292 ; 1945, 38, 271).

En ce qui concerne le rat blanc, il est intéressant de noter que, comme M. LAUNOY l'a déjà rapporté, les manifestations neurotropes de la souche « Yaoundé » semblent avoir diminué de beaucoup. Ainsi, alors qu'en 1944, sur 12 rats inoculés par voie intrapéritonéale, nous avons noté 5 cas de paralysies mortelles avec lésions encéphalomyélitiques très prononcées et présence de trypanosomes en grand nombre, dans la masse même du cerveau, par contre, en 1948, sur 10 rats, je n'ai constaté aucune paralysie. Toutefois la durée moyenne de la maladie, en 1944, était de 60 jours, avec un minimum de 31 et un maximum de 82 jours ; quant aux paralysies, celles-ci n'étaient constatées que chez des animaux inoculés depuis 2 à 3 mois. En 1948, la durée moyenne de la maladie a été de 55 jours avec un minimum de 22 jours et un maximum de 83 jours.

Grâce à l'obligeance du Professeur DUBOIS, d'Anvers, et de nos collègues CECCALDI et PELLISSIER de l'Institut Pasteur de Brazzaville, j'ai pu étudier comparativement, en collaboration soit avec NODENOT soit avec TRINQUIER, le comportement de 3 autres souches de *T. gambiense*, toutes les 3 isolées en 1946.

Voici comment ces souches, isolées, en somme, depuis peu se comportent à l'heure actuelle vis-à-vis du rat blanc, adulte, inoculé par voie intrapéritonéale :

1° Souche « Mangaë », isolée du liquide céphalo-rachidien d'un malade du Congo Belge. Sur 7 rats, nous avons observé 2 morts avec paralysie le 89^e et le 132^e jour de l'inoculation. La durée moyenne de la maladie, pour cette souche, était de 111 jours avec un minimum de 31 jours et un maximum de 151 jours.

2° Souche « Brazzaville », isolée à l'Institut Pasteur de l'A. E. F. chez un indigène en période lymphatico-sanguine. Sur 9 rats inoculés, 3 meurent le 76^e, 79^e et 116^e jour, le dernier avec des symptômes paralytiques. Les 6 autres sont encore vivants ; parmi ceux-ci, 2 sont inoculés depuis 231 et 415 jours.

3° Souche « Maloufouka », provenant également de l'Institut Pasteur de Brazzaville et isolée chez un indigène en période lymphatico-sanguine. Sur 10 rats inoculés, 3 meurent avec paralysies le 135^e, 155^e et 386^e jour de l'inoculation. Fait significatif, chez l'un d'eux, nous n'avons pu constater, à l'état frais, de trypanosomes que dans le cerveau seulement. Parmi les 7 autres vivants, se trouvent 3 animaux inoculés, l'un depuis 216 jours et les 2 autres depuis 292 jours.

Faisons remarquer que tous ces animaux étaient inoculés avec du

sang trypanosomé provenant soit d'autres rats, soit de cobayes, soit de souris.

Dans l'ensemble, pour ces 3 nouvelles souches, la durée moyenne de la maladie est beaucoup plus longue que celle de la souche « Yaoundé » à l'heure actuelle. En outre, les phénomènes paralytiques ont été observés uniquement avec les nouvelles souches après un délai dépassant 2 à 4 mois après l'inoculation et même dans un cas, un an après (souche « Maloufouka »).

On peut donc conclure que ces 3 nouvelles souches manifestent un degré de neurotropisme vis-à-vis du rat et qu'il faut un certain délai pour que les phénomènes paralytiques puissent faire leur apparition.

Une diminution de la durée moyenne de la maladie expérimentale (au-dessous de 2 mois), semble amener aussi une diminution du pourcentage des formes paralytiques. Comme M. LAUNOY vient de le dire, cette diminution de la durée moyenne de la maladie expérimentale peut être obtenue par passages successifs chez des rats jeunes. J'avais noté ici même avec CAUBET (v. ce *Bulletin*, 1944, 37, 292) un fait analogue, observé chez la souris avec la souche « Yaoundé ». Là aussi les paralysies étaient devenues rares. Mais ces changements ne semblent pas pouvoir être considérés comme définitifs.

L'entretien des souches « lentes » présente évidemment des inconvénients, mais aussi quelques avantages. En effet, il me semble intéressant de pouvoir faire par exemple des essais chimiothérapiques chez des animaux inoculés avec de telles souches au moyen desquels on peut reproduire des formes nerveuses de la maladie expérimentale. On peut ainsi étudier l'action des divers produits sur les paralysies déjà instituées. D'un travail que j'ai eu l'honneur de présenter ici même, en 1947, avec FRIBOURG-BLANC, il ressortait que la souche « Yaoundé » de M. ROUBAUD était visible aux trypanocides classiques comme par exemple le tryparsamide, le moranyl, l'orsanine et que des souris paralysées pouvaient guérir parfaitement à condition d'employer les doses convenables du produit.

RÉSULTATS ÉLOIGNÉS DU TRAITEMENT
DE LA MALADIE DU SOMMEIL
A LA PÉRIODE LYMPHATICO-SANGUINE
PAR LA PENTAMIDINE INJECTÉE
PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Par J. CEGGALDI, A. PELLISSIER, H. ARNOULT (*)

(Deuxième note).

Malades traités par cinq injections dose max.
2 mg./kg. et plafond de 100 mg. en une injection.

Les 22 malades dont nous donnons les résultats ont été traités pour la plupart en 1946 et en partie début 1947. Les modalités de la médication ont été les suivantes : Traitement d'une durée de 5 jours seulement à raison d'une injection de Pentamidine par voie intraveineuse chaque jour aux doses suivantes : 1^{er} jour, 1 mg. 5/kg., 2^e jour 1 mg. 75/kg, 3^e, 4^e et 5^e jour 2 mg./kg. sans que la dose totale de 100 mg. en une seule injection soit dépassée le poids du malade fut-il supérieur à 50 kg.

Nous avons utilisé ainsi pour une cure complète 170 mg. chez le plus jeune de nos malades (F. 4.580) d'un poids de 18 kg. 300 et 440 mg. dans le cas du malade (F. 4.563) qui pesait 60 kg. 200.

Après ce traitement, des contrôles ganglionnaires et sanguins ont été pratiqués le plus souvent possible avant le 1^{er} contrôle avec ponction lombaire qui se situe généralement de 1 à 2 mois après la fin de la médication. Ce contrôle fut cependant pratiqué 2 jours après dans un cas et seulement 5 mois après dans un autre.

Les abréviations adoptées dans la rédaction des observations que nous résumons sont celles déjà notées dans notre précédente communication.

F. 4.509 : P. M.

OBS. N° GAY... F. 4.519, H. 20 ans, dépistage 8-6-46 : 51 kg. 500, Gl = + T, Sg = OT, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Traitement du 13-6-1946 au 17-6-1946

Contrôle après traitement : 18 et 26-6 ainsi que 3 et 10-7-46, Sg = OT.

17-7-46 : 3/C = OT, Pst = OT, Hem. = OT.

14-8-46 : 55 kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,20-OT.

(*) Séance du 13 avril 1949.

Nouveau contrôle 27-1-47 : Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 32-0,20-OT.
Est alors traité par la tryparsamide seule du 3-2 au 5-5-47 et le contrôle de fin de traitement donne :

12-5-47 : 56 kg. 250, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,25-OT.

Délai après lequel l'évolution est constatée 7 mois 10 jours.

GOL... F. 4.522, H. 35 ans, dépistage 8-6-46 : 46 kg. 550, Gl = OT, Sg = + T, L. C.-R. = 2-0,18-OT.

Traitement du 13-6 au 17-6-1946 : les contrôles sanguins faits entre les 18-6 et 17-7 donnent : 3/C = OT, G = OT, Pst = OT, Hem = OT.

Le contrôle complet après traitement 12-8-46 : 47 kg. 700, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Dernier contrôle 25-2-49 : 47 kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,22-OT.

Délai d'observation : 2 ans 8 mois 8 jours.

AMB. IB... F. 4.523, H. 30 ans, dépistage 5 juin 1946 : 56 kg. 050, Gl = + T, Sg = OT, L. C.-R. = 4-0,20-OT.

Traitement du 13-6 au 17-6-1946.

Contrôles sanguins ; Pst Hem entre les 18-6 et 24-7-46 = OT.

Le contrôle après traitement 4-8-46 : 57 kg. 350, 3/C = OT, G = O L. C.-R. = 4-0,22-OT.

Dernier contrôle le 25-2-49 : 60 kg., 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Benjoin : 000.002.222.000.000.0,

Délai d'observation : 2 ans 8 mois 8 jours.

F. 4.523-4.524 P. M.

NGAMB... F. 4.529. F. 13 ans, dépistage 22-6 : 32 kg., Gl = + T, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Traitement du 24-6 au 28-6-1946.

Contrôle après traitement 19-8-46 : 35 kg. 300, Sg = OT, L. C.-R. = 1-0,18-OT.

Dernier contrôle 19-11-48 : 48 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Délai d'observation : 2 ans 4 mois 21 jours.

MALONG... F. 4.534, G. 13 ans, dépistage 10-7-46 : 27 kg. 300, Gl = + T, Sg = OT, Pst = OT, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Traitement du 12-7 au 16-7-1946.

Contrôle après traitement 16-8 : Poids = 26 kg. 200, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Délai d'observation : 2 ans 6 mois 5 jours.

LONDZ... F. 4.544. F. 9 ans, dépistage 1^{er} août 1946 : Poids 25 kg. 500, Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Traitement du 2-8 au 6-8-1946.

Le contrôle complet de fin de traitement 30-8-46 : 25 kg. 600, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Dernier contrôle 5-2-49 : 35 kg. 300, Sg = OT, Pst = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Délai d'observation : 2 ans 6 mois.

N'TOUN... F. 4.546. G. 14 ans, dépistage 5-8-46 : 29 kg. 500, Gl = + T, Sg = + T, L. C.-R. = 5-0,22-OT.

Traitement du 8-8 au 12-8-46.

Contrôle de fin de traitement les 13, 19, 24, 26-8 et 2-9-46 : 3/C = OT, G = O.

9-9-46 : 32 kg. 150, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 52-0,35-OT.

Est alors traité par tryparsamide seule à doses normales du 13-9 au 6-12-46 et le contrôle qui suit donne :

13-12-46 : 34 kg. 650, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Dernier contrôle le 30-12-48 : 44 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,22-OT.

Les bons résultats dus à la tryparsamide se maintiennent ainsi depuis 2 ans et 17 jours.

L'évolution avait été surprise dès le premier contrôle du L. C.-R. c'est-à-dire 28 jours après la fin de la cure.

LOK... F. 4.547. F. 27 ans, dépistage 20-8-46 : 48 kg. 550, Gl = + T, Sg = + T, L. C.-R. = 2-0,18-OT.

Traitement du 22-8 au 26-8-48.

Contrôle de fin de traitement 27-9-46 : 47 kg. 600, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,18-OT.

Dernier contrôle 22-12-48 : Sg = OT, L. C.-R. = 2-0,15-OT.

Délai d'observation : 2 ans 3 mois 26 jours.

MOUND... F. 4.552. F. 38 ans, dépistage le 7-9-46 : 35 kg. 800, Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Traitement du 10-9 au 14-9-46.

Contrôle de fin de traitement 4-10-46 : 37 kg. 500, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,35-OT (le L. C.-R. contenait du sang).

Dernier contrôle 19-7-48 : 37 kg. 400, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Délai d'observation 1 an 10 mois et 5 jours.

MALOU F... F. 4.563. H. 38 ans, dépistage 12-10-46 : 60 kg. 200, Gl = + T, Sg = + T, G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Traitement du 14-10 au 18-10-46.

Contrôle après traitement 9-12-46 : 60 kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Dernier contrôle 31-12-48 : 62 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,18-OT.

Délai d'observation : 2 ans 2 mois 13 jours.

SABOU... F. 4.564. F. 39 ans, dépistage 15-10-46 : 56 kg. 500, Gl = + T, G = O, L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Traitement du 17-10 ou 21-10-46.

1^{er} contrôle en fin de traitement 15-11-46 : 53 kg. 900, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

Dernier contrôle 19-10-48 : 54 kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Délai d'observation : 2 ans.

OTSA... F. 4.565. H. 26 ans, dépistage 15-10-46 : 50 kg. 300, Gl = + T, Sg = + T, G = O, L. C.-R. = 2-0,20-OT.

Traitement du 17-10 au 21-10-46.

1^{er} contrôle de fin de traitement 8-11-46 : 48 kg. 600, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,20-OT.

Dernier contrôle 14-6-48 : 52 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,18-OT.

Délai d'observation : 1 an 7 mois 23 jours.

ESSAMB... F. 4.569. H. 23 ans, dépistage 18-10-46 : 50 kg. 800, Gl = + T, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Traitement du 22-10 au 28-10-46.

1^{er} contrôle de fin de traitement 8-11-46 : 50 kg., Sg. = OT, L. C.-R. = 5-0,22-OT.

Nouveaux contrôles 20-1-47 : 51 kg. 500, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,25-OT.

5-5-47 : 54 kg., Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,22-OT.

26-1-48 : 49 kg. 400 Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 9-0,22-OT.

Est alors traité à la tryparsamide à doses normales du 2-2-48 au 26-4-48.

1^{er} contrôle à la fin de la médication 3-5-48 : 49 kg. 600, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Dernier contrôle 3-1-49 : 48 kg. 750, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Les bons résultats du traitement à la tryparsamide se maintiennent depuis 8 mois.

Délai après lequel l'évolution a été constatée : 15 mois.

ZOUAR... F. 4.574. H. 14 ans, dépistage 25-10-46 : 31 kg. 300, Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Traitement du 29-10 au 3-11-46.

1^{er} contrôle de fin de traitement 6-12-46 : 31 kg. 200, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 5-0,25-OT.

Dernier contrôle 24-12-48 : 42 kg. 150, Sg = OT, G = O, Pst = OT, L. C.-R. 0-0,02-OT.

Benjoin : 000.000.210.000.000.0.

Délai d'observation : 2 ans 1 mois et 21 jours.

N'Kous... F. 4.578. F. 26 ans, dépistage 28-10-46 : 41 kg. 800, Gl = + T, Sg = + T, L. C.-R. = 5-0,20-OT.

Traitement du 31-10 au 4-11-46.

1^{er} contrôle 8-15-22-11-46 : Sg = OT, G = O.

23-12-46 : 42 kg. 850, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 21-0,30-OT.

Est alors traité à la tryparsamide à doses normales du 30-12-46 au 17-3-47, contrôle du 24-3-47 : 42 kg. 300, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,25-OT.

Nouveau contrôle le 5-9-47 : 43 kg. 100, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 23-0,35-OT.

L'évolution se poursuivant la malade est traitée par moranyl + tryparsamide — le contrôle de fin de traitement est satisfaisant mais elle n'est pas revue.

Délai après lequel l'évolution a été constatée : 1 mois et 19 jours.

MOUND... F. 4.580. F. 9 ans, dépistage 24-10-46 : 20 kg. 200, Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,10-OT.

Traitement du 31-10-46 au 4-11-46.

1^{er} contrôle 8-15 novembre 1946 : Sg = O.

20-11-46 : 19 kg. 700, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,25-OT.

21-4-47 : 20 kg. 900, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,25-OT.

Nouveau contrôle le 12-9-47 : 22 kg. 300, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 20-0,35-OT.

Le malade est alors traité par la tryparsamide seule du 19-9-47 au 5-12-47 et l'on obtient en fin de traitement 12-12-47 : 22 kg. 100, Sg = OT, G = O, L.-C.-R. = 1-0,25-OT.

La malade n'est plus revue.

Délai après lequel l'évolution a été constatée : 10 mois et 8 jours.

MIM... F. 4.582. F. 7 ans, dépistage 29-10-46 : 18 kg. 300, Gl = + T, Sh = OT, L. C.-R. = 1-0,18-OT.

Traitement du 31-10-46 au 4-11-46.

1^{er} contrôle de fin de traitement 23-12-46 : 18 kg. 200, Sg = OT, G = O, L.-C.-R. = 4-0,20-OT.

Dernier contrôle 24-12-48 : 21 kg. 700, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Délai d'observation : 2 ans 1 mois et 20 jours.

M'Fou... F. 4.586. F. 10 ans, dépistage 4-11-46 : 32 kg. 400, Gl = + T, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 4-0,20-OT.

Traitement du 7-11 au 11-11-1946.

1^{er} contrôle 20-1-47, Sg = OT, G = O, L. C.-R. = 7-0,25-OT.

Dernier contrôle 24-12-48 : 42 kg. 100, Sg = OT, Pst OT, G = O, L. C.-R. = 3-0,20-OT.

Benjoin : 000.000.100.000.000.0.

Délai d'observation : 2 ans 1 mois et 13 jours.

M. BIET... F. 4.664. F. 27 ans, dépistage le 15-4-47 : 46 kg., Gl = OT, Sg = + T, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Traitement du 21-4 au 25-4-47.

1^{er} contrôle 30-1-47 : 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,22 = OT.

Dernier contrôle 7-1-49 : 48 kg. 300, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 1-0,22-OT.

Délai d'observation : 1 an 8 mois et 13 jours.

MIAMON... F. 4.715. F. 28 ans, dépistage le 7-8-47 : 57 kg. 400, Gl = + T, Sg = OT, L. C.-R. = 1-0,25-OT.

Traitement du 8-8 au 12-8-47.

1^{er} contrôle après traitement 19-9-47 : 58 kg., 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,22-OT.

Dernier contrôle 17-12-48 : 59 kg., 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,20 OT.

Benjoin : 000.001.000.000.000.0.

Délai d'observation : 1 an 4 mois et 5 jours.

ELION... F. 4.719. F. 14 ans, dépistage le 18-8-46 : 33 kg., Gl = + T, Sg = OT, L. C.-R. = 0-0,25 OT.

Traitement du 19-8 au 23-8-47.

1^{er} contrôle après traitement 25-8-47 : 32 kg. 700, 3/C = OT, L. C.-R. = 1-0,20-OT.

Dernier contrôle 7-1-49 : 38 kg., 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 0-0,20-OT.

Délai d'observation : 1 an 4 mois et 14 jours.

SOMB... ONG... F. 4.746. F. 19 ans, dépistage le 7-10-47 : 52 kg. 400, Gl + OT, Sg = OT, L. C.-R. = 4-0,25-OT.

Benjoin : 000.002.200.000.000.0 ; B.-W., L. C.-R. = négatif.

Traitement du 10-10 au 14-10-47.

Contrôle le 17-10-47 : 51 kg., 3/C = OT, G = O, GE = OT.

Le 1^{er} contrôle avec ponction lombaire intervient seulement 5 mois après alors que la malade est au 3^e mois de sa grossesse et donne 19-3-48 : 56 kg. 700, 3/C = OT, GE = O, G = O, L. C.-R. = 3-0,22-OT.

Contrôles ultérieurs :

19-7-48 : 50 kg. 600, 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0,28-OT.

26-11-48 : 49 kg. 950, 3/C = OT, L. C.-R. = 1-0,40-OT.

Avortement dans l'intervalle.

La malade est conservée sous contrôle médical à dessein, nouvel examen, le 7-1-49 : 48 kg. 900, amenorrhée depuis 2 mois environ, fatigue générale et asthénie, céphalée 3/C = OT, G = O, L. C.-R. = 2-0.40-OT.

Benjoin : 222.222.222.210.000.0 ; B.-W., L. C.-R. = négatif.

Délai après lequel l'évolution est constatée : 13 mois 12 jours, la maladie disparaît.

Parmi ces malades, 11 ont été suivis pendant 2 ans au moins et 5 pendant plus de 16 mois ; le délai d'observation le plus long étant de 2 ans 8 mois et 8 jours (F. 4.522) et le plus réduit de 1 an 4 mois 4 jours (F. 4.719).

Les contrôles pratiqués n'ont pas permis de déceler de trypanosomes dans la lymphe ou le sang périphérique et ont montré un L. C.-R. en équilibre.

Il s'avère ainsi que chez nos 16 malades et dans les limites de notre observation, la médication instituée est un succès.

Par contre, chez 6 autres malades, le L. C.-R. s'est montré altéré après des délais extrêmes de 28 jours (F. 4.546) et de 15 mois (F. 4.569) : la preuve de leur évolution malgré le traitement est ainsi faite.

Cette évolution se traduit par de l'hyperalbuminose et de l'hyperlymphocytose chez trois d'entr'eux (F. 4.546-4.578-4.580). Chez deux autres (malades F. 4.509 et 4.569) il est noté une dissociation au niveau du L. C.-R. le nombre des cellules ayant augmenté alors que l'albuminorachie restait normale.

Bien que ces 2 constatations se situent respectivement 7 mois 10 jours et 15 mois après la fin de la médication il semble que l'évolution ait été surprise à ses débuts, au moment d'une poussée au niveau des méninges dont l'hyperlymphocytose du L. C.-R. ne fait que traduire l'irritation.

Cette interprétation semble d'ailleurs être confirmée dans l'immédiat par les heureux résultats de la médication à la tryparsamide.

Le 6^e malade chez lequel notre traitement n'a pu empêcher la marche de l'affection présente une dissociation albumino-cytologique surprise 13 mois et 12 jours après la fin de la médication et son passage en période nerveuse s'affirme après un repos de 2 mois accordé à dessein.

En effet à la faveur du nouveau contrôle intervenu à cette époque le benjoin colloïdal pratiqué avec le L. C.-R. montre une floculation manifeste des 11 premiers tubes comme il est généralement observé dans la méningo-encéphalite trypanosomique.

Cette réaction témoigne des altérations nerveuses chez notre malade d'autant que le benjoin était normal au dépistage et que les réactions de B.-W. pratiquées aux mêmes époques sur le sang et le L. C.-R. se sont avérées négatives.

Notons enfin, en faveur de cette évolution, les symptômes accusés par l'intéressée au moment de son dernier contrôle en particulier : amenorrhée, fatigue et asthénie marquées, céphalée.

Signalons aussi que chez ces malades dont nous avons surpris l'évolution les examens habituels de contrôle sanguin 3/C et G. E. n'ont pas permis de déceler de trypanosomes.

Compte tenu de nos délais d'observations, il résulte par conséquent que sur nos 22 malades 6 ont passé en période nerveuse.

CONCLUSIONS

Nous avons traité par la pentamidine intraveineuse, en 5 jours seulement, à raison d'une injection par jour aux doses de 1 mg. 5/kg. le 1^{er} jour, 1 mg. 75/kg. le 2^e et 2 mg./kg. les 3^e, 4^e et 5^e jours avec plafond de 100 mg. pour une seule injection, 22 malades atteints de maladie du sommeil à la période lymphatico-sanguine.

6 d'entr'eux ont passé en période nerveuse ce qui donne un pourcentage d'échecs de 27,27 0/0.

*Institut Pasteur de Brazzaville.
(Afrique Equatoriale Française).*

Discussion.

M. J. SCHNEIDER. — La voie intraveineuse employée par les auteurs est actuellement abandonnée en raison de la fréquence relative des incidents observés avec cette voie d'introduction. Les doses employées par les auteurs sont très inférieures aux doses employées habituellement par voie intramusculaire : séries de 8 à 10 injections de 3 à 4 mg. par kilogramme chacune. Ce fait explique à notre avis, la forte proportion de passages en 2^e période observés par les auteurs, alors que pour les statistiques du S. G. H. M. P. d'A. O. F. par exemple, le nombre de passages en 2^e période chez les malades traités par voie intramusculaire, selon la posologie donnée ci-dessus, n'atteint pas 8 0/0.

PRÉSENCE DE *PLASMODIUM* OVALE A BEYROUTH (LIBAN)

Par G. BROUNST (*)

Plusieurs auteurs ont décrit des cas de paludisme causés par un *Plasmodium* particulier, appelé *Plasmodium ovale* par STEPHENS (1-2), mais il s'agit de cas isolés, extrêmement rares, se rencontrant surtout en Afrique. Quelques cas isolés ont été également vus en Grèce (3), en Palestine (4), en Chine, en Arménie (5) et en Amérique du Sud (6).

Nous croyons utile de rapporter un cas de paludisme à *Plasmodium ovale* qui, à notre connaissance, est le premier cas rencontré au Liban.

Notre séjour prolongé (7 ans) comme chef de laboratoire du Sandjak d'Alexandrette nous a permis de faire une recherche approfondie sur la question. Nous avons vu quotidiennement de très nombreux cas de paludisme et nous n'avions jamais pu jusqu'à présent, déceler un seul cas de *P. ovale*. Notre expérience de différentes espèces de *Plasmodium* nous a permis d'identifier ces derniers temps un cas à Beyrouth en 1945 chez un enfant.

Plusieurs cas de paludisme à *P. ovale* ont été décrits, cas auxquels nous n'avions pas attaché d'importance, jusqu'à ce que nous ayons eu nous-même l'occasion de déceler cette espèce, bien différente des autres et dont nous résumerons les caractères différentiels.

Je crois que c'est la rareté des cas à *P. ovale* qui cause le doute que l'on éprouve quant à l'existence de cette espèce : tant qu'on ne l'a pas observé soi-même, on demeure sceptique.

Au point de vue clinique, le paludisme à *P. ovale* est extrêmement bénin ; tout le monde est d'accord sur ce point. Nous donnons ci-après l'observation de la malade que nous devons à M. le Médecin, Capitaine HOWARD :

Enfant RAFIG BITTAR, fille du matelot matricule n° 2.123.

Le 13/4/1945 à l'examen, l'enfant présente un mauvais état général, amaigrissement, anémie, gros foie, splénomégalie. Cœur et poumons normaux. La prise de sang pratiquée le jour même révèle la présence de nombreux schizontes de *Plasmodium ovale*.

Un traitement antipaludique est immédiatement institué.

14/4/45 : 37°7 quinine 1 g.

15/4/45 : 37° quinine 1 g.

16/4/45 : 37° quinine 1 g.

(*) Séance du 13 avril 1949.

La malade reçoit un comprimé de quinacrine pendant les 5 jours suivants. Revue le 23 avril, elle est complètement apyrétique et son état général est nettement amélioré.

On sait la difficulté d'identification du parasite, en goutte épaisse, mais *P. ovale* est cependant assez caractéristique pour que son identification se fasse sans hésitation, car il est ovale et contient toujours des granulations, même par ce procédé.

Voici la technique que nous employons pour prélever le sang et colorer en goutte épaisse ; elle est simple et donne de très bons résultats. On fait une piqûre au doigt du malade et on prélève le sang en appuyant légèrement la lame sur le doigt et non en étalant la goutte d'un mouvement circulaire. On sèche sans bouger, ni toucher. On dépose plusieurs gouttes sur la même lame, on sèche pendant 1/4 d'heure ou 1/2 heure. On colore au Giemsa ou au Tribondeau dilué à l'eau distillée (5 cm³ d'eau distillée + X gouttes de Giemsa). Il faut procéder très soigneusement au lavage des frottis à l'eau courante afin de conserver la goutte épaisse. La coloration montre la complète disparition des globules rouges ; on ne voit plus que des globules blancs et les parasites du sang périphérique (hématozoaires, filaires, spirochètes) se détachant sur un fond clair. Les parasites sont ovales.

Nous ajouterons à titre de renseignement, que les hématozoaires les plus répandus au Levant sont *Plasmodium vivax* au Liban et en Syrie, puis *Pl. falciparum* et assez rarement *P. malariae*, qui devient plus fréquent à mesure qu'on remonte au nord de la Syrie vers la frontière turque.

Les caractères particuliers de *P. ovale* sont :

1° existence presque constante et abondante de grains de Schüffner même au stade schizonte jeune alors sous forme de petits anneaux à noyau rouge assez gros.

2° grains de Schüffner moins gros et moins foncés qu'avec les autres *Plasmodium*.

3° pluriparasitisme fréquent.

4° forme ovale caractéristique de l'hématie aux stades schizogoniques avancés, avec hypertrophie et décoloration de l'hématie qui est parfois déchiquetée sur les bords

5° rosace à nombre restreint de mérozoïtes (8 au maximum), pigment moins gros et moins foncé que dans le *Pl. vivax*.

6° les gamètes de *Pl. ovale* se trouvent toujours dans une hématie ovalisée.

En ce qui nous concerne, nous considérons l'aspect en goutte épaisse comme très typique. On voit des schizontes volumineux, avec granulations de SCHÜFFNER, contrairement à ce qui se passe avec les autres parasites. Quand les granulations sont nombreuses, les contours des hématies restent visibles, malgré la perte de l'hémoglobine.

Ajoutons que l'école italienne (1935) avait tendance à considérer le *Pl. ovale* comme un *Pl. vivax* modifié par passages répétés sur l'homme ou par la chronicité de l'infection. Notre observation ne semble pas confirmer cette façon de voir.

Au point de vue clinique, l'infection à *P. ovale* est bénigne, les accès sont moins sévères que dans les autres formes de paludisme. *P. ovale* provoque une fièvre tierce. Il est très sensible aux médicaments habituels du paludisme.

*
* *

Nous signalons le premier cas de *P. ovale* au Liban avec son observation clinique. Nous rappelons quelques caractères différentiels de cet hématozoaire en insistant sur la technique de la goutte épaisse qui doit se faire par apposition.

(Travail du Laboratoire des Cliniques
de la Faculté Française de Médecine. Beyrouth).

BIBLIOGRAPHIE

1. STEPHENS. — Un nouveau parasite de la malaria chez l'homme. *Trop. Med. and Parasit.*, 1922, **16**, pp. 383-386.
2. STEPHENS et OWEN. — *Plasmodium ovale*. *Ann. trop. Med. and Para.*, 1927, **21**, pp. 293.
3. PAPAFIGOU. — Présentation d'un frottis d'un cas de *Plasmodium ovale*. *Soc. Med. Athènes*, fév. 1939.
4. SCHIEBER. — The presence of *Plasmodium ovale* en Palestine. *Herg. Jérusalem*, 1939, **16**, pp. 122-125.
5. MATEVOSIAN. — Présence du *Plasmodium ovale* Stephens en Arménie. *Maladies parasitaires et parasites*, Moscou, 1940, **9**, pp. 291-294.
6. MENDY. — *Plasmodium ovale* et relation du premier cas observé au Vénézuëla. Publication de la Division de la malariologie.

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES HÉPATIQUES AU COURS DU PALUDISME

Étude systématique au cours du paludisme d'inoculation.

Par J. SCHNEIDER et L. HARTMAN (*)

Les manifestations cliniques de l'atteinte hépatique au cours du paludisme sont connues de longue date.

Dans notre Centre de l'hôpital Beaujon, spécialement orienté vers l'étude des modifications fonctionnelles hépatiques, nous avons

(*) Séance du 12 janvier 1949.

essayé de préciser, à l'aide des tests d'exploration fonctionnelle dont nous disposons, la date d'apparition, l'intensité et la durée de cette atteinte hépatique au cours du paludisme.

Nous avons pu constater dans le paludisme acquis que l'atteinte des fonctions hépatiques, mesurée à l'aide des tests dont nous disposons, était fonction de l'évolution du paludisme et se réparait rapidement lorsque les symptômes cliniques de la maladie cédaient au traitement.

Dans un premier temps de nos recherches, nous nous sommes efforcés d'apprécier les perturbations fonctionnelles hépatiques au cours du paludisme acquis : Les résultats de ces investigations seront publiés dans une note ultérieure lorsque nous aurons rassemblé un nombre suffisant de cas.

Signalons cependant, dès à présent, que l'importance des troubles fonctionnels hépatiques observés avant le traitement de l'accès palustre nous a incité à faire une expérimentation rationnelle dans les conditions expérimentales faciles à contrôler du paludisme d'inoculation.

Conditions d'expérimentation. — Nous avons utilisé deux souches de *Pl. vivax* qui ont été transmises, à des fins thérapeutiques, à 11 malades atteints de syphilis nerveuse :

— L'une des souches utilisées est la souche de la « Salpêtrière » entretenue depuis des années et qui nous a servi pour l'impaludation de 3 malades (observations 1, 10 et 11) chez lesquels nous laissons évoluer de 10 à 12 accès.

— L'autre souche employée (observations 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9) est celle utilisée à l'Hôpital Psychiatrique de Horton, en Angleterre, que nous avons ramenée, sur des anophèles maculipennis grâce à l'obligeance de M. P. G. SHUTE.

La première inoculation de cette souche fut faite par broyat des glandes salivaires de 20 de ces anophèles qui fut inoculé, par voie intra-dermique, à l'un de nos malades. Les impaludations suivantes furent faites directement d'un malade à l'autre par passage de sang parasité, dans les conditions habituelles de l'impaludation que nous avons l'habitude de faire en France.

Pour les 8 malades inoculés par cette souche de Horton, on laissa évoluer 10 à 12 accès chez 7 d'entre eux, le paludisme fut interrompu dès après le premier accès chez le huitième (observation 5) qui ne servit qu'au passage de la souche au malade suivant.

Les résultats observés furent les mêmes avec les deux souches utilisées.

Tests utilisés. — Les explorations fonctionnelles hépatiques

furent pratiquées avant l'impaludation et répétées systématiquement durant la période d'incubation, pendant toute la durée des accès et après l'arrêt des accès jusqu'à leur retour à la normale.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques que nous avons employées sont :

- 1° le rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total ;
- 2° le test de Mac Lagan au thymol ;
- 3° le test de Hanger à la céphaline/cholestérol ;
- 4° le dosage des protides ;
- a) sérum/albumine ;
- b) globulines.

Le dosage des protides fut complété par l'étude de l'électrophorèse différentielle dont nous rapporterons ultérieurement les résultats.

Résultats. — Les résultats complets de cette étude ne peuvent, faute de place, être rapportés intégralement dans la présente note et feront l'objet d'un mémoire ultérieur ; nous donnons aujourd'hui à titre d'indication dans les trois tableaux ci-joints les résultats des explorations fonctionnelles faites chez trois de nos malades (observations 7, 8 et 9).

Dans les 10 observations, les résultats obtenus ont été constants et peuvent être résumés ainsi :

1° Dans tous les cas que nous avons pu observer, il n'a pas été noté de modifications de la cholémie et de la cholalémie.

2° Par contre, toutes les explorations fonctionnelles ont suivi une évolution parallèle.

A partir du 5^e ou du 6^e accès on observa. — a) une élévation des chiffres de la réaction au thymol qui, lue à l'électrophotomètre de MEUNIER, passe de chiffres inférieurs à 30 à des chiffres très élevés pouvant atteindre 200 ;

b) à un effondrement du rapport cholestérolique. Le chiffre du cholestérol total s'abaisse toujours mais celui du cholestérol estérifié s'effondre de telle façon que dans un cas (obs. 7), on n'en trouve plus que des traces lors du 9^e accès ;

c) la réaction à la céphaline/cholestérol devient fortement positive à partir du même moment ;

d) l'étude des protides sanguins montre, d'une façon constante, une chute importante de la sérum/albumine et une certaine variation des globulines qui se fait habituellement dans le sens de l'accroissement.

Ainsi, vers le 6^e accès, simultanément :

— la réaction au thymol apparaît fortement élevée ;

— la réaction à la céphaline/cholestérol devient très positive ;

Noms	Dates	Paludisme	Traitement	Cholémie	Cholalémie	Cholestérol estérifié	Cholestérol total	E Chol. T.	Thymol	Céph./Chol.	Sérine	Globuline	Sérine globuline
Ber.	16,9 23,9	Imp.							14 18	—	36,9	29,5	1,25
Dg. P. G.	26,9 28,9	1 ^{er} accès ↑		64	< 8	1	1,68	0,59	11	—	43,1	30,8	1,43
Obs. 7.	1,10 4,10 6,10	 ↓		32 64	< 8	0,30 traces	0,88 0,71	0,34	13 55 65	— +++ +++	27,7 33,7	39,7 31	0,69 1,08
	9,10 11,10 14,10 18,10 21,10 25,10 2,11 15,11	11 ^e accès ↓	↑ Nivaquine 0,30 × 5 j. ↓ ↑ Nivaquine 2 ^e cure ↓			0,17 0,72 0,78 0,88 0,73 1,42 1,53	1,02 1,46 1,58 1,49 1,47 2,09 2,43	0,16 0,49 0,49 0,58 0,51 0,67 0,62	77 67 52 25 30 28 16	+++ +++ ++ ++ ++ ++ —	31,70 28,5 33,4 32,1 28,1 52,4 45,4	25,9 25,7 35,1 26,1 33,9 23,4 35,4	1,17 1,10 0,95 1,22 0,82 2,23 1,28
Dus.	18,9 23,9	Imp.							13	—			
Dg. P. G.	25,9 28,9	1 ^{er} accès ↑		64	3	0,70	1,25	0,41	4		47	24,5	1,91
Obs. 8.	1,10 4,10 6,10	 ↓		64 32	16	0,18 0,20	1,06 0,99	0,16 0,20	41 79	— +++ +++	29,7 28,7	20,2 22,4	1,47 1,28
	7,10 11,10 14,10 18,10 21,10 15,11	12 ^e accès ↓	↑ Nivaquine 0,30 × 5 j. ↓ ↑ 0,30 × 5 j. ↓			1,01 1,16 1,20 1,48 1,63	1,75 1,78 1,66 2,42 2,27	0,57 0,65 0,72 0,61 0,71	61 22 19 17 9	++ ++ + + —	30,9 38,5 36,3 47,2 50,5	24,6 27 22,4 24,8 23,1	1,25 1,42 1,62 1,90 2,18
Lien.	23,9 27,9 1,10	Imp.							9 9	— —			
Dg. P. G.	3,10 4,10 6,10	1 ^{er} accès ↑		64		1,23	2,10	0,54	8 6	— —	40,1 42,2	23,3 22,9	1,73 1,79
Obs. 9.	11,10 14,10 18,10 21,10 25,10 2,11 15,11	 ↓ 10 ^e accès ↓	↑ Nivaquine 0,30 × 5 j. ↓ ↑ Nivaquine 0,30 × 5 j. ↓	32		0,58 0,35 0,59 1,29 1 1,83 2,03	1,53 1,35 1,53 2,19 2,17 2,56 2,95	0,37 0,25 0,38 0,58 0,46 0,71 1,69	39 93 132 87 91 61 32	++ +++ +++ +++ +++ ++ —	32,9 27,3 28,5 34,6 39,5 46,5 47,7	26,5 24,3 6 26,6 27,7 42,1 30,4	1,24 1,11 1,09 1,30 1,42 1,10 1,56

— et, en même temps : le rapport cholestérolique du sérum s'effondre et les protides sanguins sont fortement perturbés par la chute importante de la sérum/albumine.

Ces troubles fonctionnels hépatiques importants se réparent rapidement : Dès la mise en œuvre du traitement (traitement standard par la Nivaquine : 0 g. 30 par jour pendant 5 jours), on observe un arrêt de l'évolution de ces troubles et un retour à la normale qui se fait progressivement en 3 à 5 semaines.

De toutes les réactions, la réaction à la céphaline/cholestérol est la dernière à redevenir normale ; elle le redevient toujours cependant à la 6^e semaine.

Ainsi, au cours du paludisme d'inoculation, nous avons pu démontrer l'existence d'une véritable hépatite expérimentale confirmée par les épreuves d'exploration de la fonction hépatique dont nous disposons actuellement ; cette hépatite est transitoire, elle ne s'extériorise qu'à partir du 5^e ou du 6^e accès et sa réparation se fait en moins de six semaines après l'arrêt des accès par la thérapeutique antipaludique habituelle.

Ces quelques notes ne donnent qu'un bref aperçu de la question. Certains points en seront étudiés plus longuement dans d'autres communications.

Deux excellentes épreuves devraient figurer dans notre expérimentation : l'épreuve de VAQUEZ et COTTET (ou de la diurèse provoquée) et l'épreuve de FIESSINGER (ou épreuve du galactose). Malheureusement nos expériences ayant été faites chez des P. G. impaludés dans un but thérapeutique, il nous a été difficile de recueillir les urines avec la rigueur nécessaire pour ces épreuves.

(Travail du Service du Dr BERTRAND-FONTAINE et du Laboratoire Central (Subvention de l'Institut national d'Hygiène) Hôpital Beaujon, Paris).

Discussion.

PH. DECOURT. — En terminant la présentation de cette note, au nom de mes amis, je désire faire quelques remarques personnelles.

Bien que l'étude des fonctions hépatiques au cours du paludisme ait été l'objet de nombreux travaux, la communication de SCHNEIDER et HARTMAN offre un intérêt particulier :

a) par le nombre des examens effectués dans le travail complet (qui sera publié ailleurs) ;

b) parce qu'elle apporte les résultats obtenus sur les épreuves les

plus récentes du fonctionnement hépatique et qu'elles ont été établies *simultanément* chez une série de malades ;

c) parce qu'elles ont été établies *avant*, pendant et après les accès palustres.

PARALLÉLISME DE LA RÉACTION DE HENRY ET DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE. — Je regrette cependant que l'expérience n'ait pas comporté l'étude simultanée de la réaction de HENRY. Si les auteurs l'avaient faite, ils auraient constaté le parallélisme remarquable de cette réaction avec les réponses aux épreuves de laboratoire étudiées ici.

En effet, dans le paludisme d'inoculation, on constate que la réaction de HENRY et ses succédanés (réaction de VILLIAN et DUPOUX, réaction de CHORINE, etc...) devient positive vers le 5^e ou 6^e accès, s'accroît rapidement, puis diminue progressivement et disparaît après quelques semaines.

Ce fait n'a rien d'étonnant : les travaux de CHORINE et de TRENTZ en particulier ont montré que l'évolution de la réaction est sous l'influence des modifications des albumines du sérum et en particulier du rapport sérine-globuline.

Il ne faut pas oublier non plus que la réaction de HENRY est fortement positive, dans diverses affections hépatiques, en l'absence de paludisme. C'est pourquoi, à mon avis, *la réaction de HENRY doit être considérée plus comme une épreuve du fonctionnement hépatique que comme une réaction sérologique spécifique du paludisme*. C'est pourquoi aussi cette réaction, ou ses succédanés, par sa simplicité devrait faire partie de l'examen biologique systématique des malades chez lesquels on peut soupçonner une atteinte hépatique, même en dehors du paludisme.

*
* *

Peut-on considérer que ce que l'on appelle les « épreuves hépatiques », telles que celles utilisées par SCHNEIDER et HARTMAN, donnent des indications spécifiques sur la réaction proprement hépatique ?

Les réactions biologiques ont une origine plus complexe. Le foie n'est pas le seul organe touché et, dans le paludisme en particulier, on ne doit pas parler d'une réaction hépatique, mais d'une *réaction hépato-spléno-sanguine*.

L'ATTEINTE HÉPATIQUE AU COURS DU PALUDISME. — Ne pouvant m'étendre ici, je me borne à renvoyer à l'article de traité que

j'avais été chargé de rédiger sur cette question (1). Quelques points peuvent cependant en être rappelés brièvement.

L'atteinte anatomique du foie dans le paludisme aigu : « Histologiquement, les lésions prédominent au niveau des capillaires. Ceux-ci sont très dilatés, gorgés d'hématies parasitées et de leucocytes chargés de pigments. Les cellules endothéliales sont gonflées, emplies de fragments d'hématozoaires et d'hématies parasitées.... Les cellules hépatiques se trouvent ainsi comprimées entre les capillaires dilatés. Il en résulte qu'un certain nombre de ces cellules sont en voie de dégénérescence, prennent mal les colorants, et parfois même se nécrosent. Mais cette nécrose, qui atteint soit des cellules isolées, soit des groupes cellulaires, n'a aucune tendance extensive et n'évolue jamais vers la suppuration. D'autres cellules, au contraire, sont en voie de division, indiquant un processus de régénération » (1).

D'après MAGARINOS TORRES et PENNA DE AZEVEDO, il y aurait une augmentation du volume moyen du lobule hépatique qui serait due à une néoformation des canalicules biliaires et probablement à une multiplication des cellules à l'intérieur du lobule.

Causes de l'atteinte hépatique : a) Théorie de l'atteinte directe par le parasite. — Quelques auteurs parlent d'une toxine paludéenne qui pourrait exercer sur le foie une action irritative. Mais l'existence de cette toxine me paraît pour le moins très douteuse.

Après avoir rappelé que « l'hématozoaire est non seulement l'hôte du globule rouge, mais aussi un parasite de tout le système réticulo-endothélial, y compris le système hépatique kûpfférien », j'ajoutais : Toutefois, rien ne permet de supposer jusqu'à présent que l'hématozoaire soit susceptible de se reproduire in situ dans les cellules de KUPFFER. Or la cellule de KUPFFER paraît vivre fort bien en symbiose avec le parasite tant que celui-ci ne se développe pas » (1).

Plus tard (en 1937), JAMES a décrit les « corps bleus » dans les endothélies des capillaires des cerveaux de poulets infestés par *P. Gallinaceum*. Contrairement à ce qui a été écrit par de nombreux malariologues depuis, je pense que :

1° ces formes exoérythrocytaires endothéliales sont analogues aux formes exoérythrocytaires endothéliales du cerveau, du foie, de la rate, etc... déjà bien connues avant la description de JAMES.

2° elles ne sont habituellement pas dues à une multiplication in

situ, mais au contraire, correspondent le plus souvent à un processus d'arrêt de l'évolution parasitaire : la cellule réticulo-endothéliale *capte* le parasite qui vit alors en symbiose « avec la cellule pendant un temps plus ou moins prolongé. Ce processus d'arrêt, ou d'immunité est seulement plus précoce et plus intense chez l'oiseau que chez l'homme, d'où la précocité et l'importance plus grande de ces formations parasitaires chez l'oiseau que chez l'homme. Mais, les « corps bleus » de JAMES sont de même nature que les parasites exoérythrocytaires décrits avant JAMES, et ces parasites exoérythrocytaires troublent les viscères (y compris le foie), par le surmenage fonctionnel.

b) *Théorie de l'atteinte indirecte par le surmenage fonctionnel.* — « Si l'on considère dans son ensemble le travail que le foie est appelé à fournir après une série d'accès palustres, on voit qu'il est considérable. Les vaisseaux hépatiques sont brusquement encombrés par des parasites et par les divers produits de désintégration des parasites, des leucocytes et des hématies : l'organe est chargé d'éliminer le maximum de déchets hors de l'organisme en un temps très court » (1).

Le foie est chargé de transformer et d'éliminer l'énorme quantité d'hémoglobine mise en liberté par l'éclatement des hématies au moment de l'accès.

Dans l'origine de l'atteinte hépatique, il existe en outre un facteur splénique sur l'importance duquel CARDARELLI en Italie, et CHAUFFARD en France ont attiré l'attention, et un facteur cardiaque signalé par BENHAMOU et LE GÉNISSEL.

Ces processus divers sont plus longuement analysés dans l'article Foie et Paludisme déjà cité.

Il faut y ajouter un processus d'irritation neurovégétative sur lequel je me propose de revenir ultérieurement, en même temps que sur l'influence du phénomène mécanique qui peut le provoquer.

La description par SHORTT, en 1948, d'éléments parasitaires intra-parenchymateux (qui sera discutée dans une prochaine communication) ne semble pas devoir changer cette ancienne conclusion : « Dans tous les cas, l'atteinte hépatique nous paraît bien due à l'hyperactivité de tout l'organe au moment des accidents aigus du paludisme et à l'engorgement vasculaire autant que parenchymateux qui en résulte : le surmenage fonctionnel est à l'origine des lésions hépatiques d'origine palustre » (1).

Evolution des lésions : « A la suite d'atteintes répétées, on voit ainsi apparaître des processus dégénératifs et nécrobioti-

ques d'une partie des cellules parenchymateuses. Ces nécroses partielles jamais extensives d'ailleurs, sont suivies de tentatives de restauration ou de régénération sous forme de prolifération des cellules restées saines... Après quelques accès, ces altérations sont encore relativement peu importantes. Si, soit spontanément, soit sous l'influence du traitement, ils ne se reproduisent plus, le foie ne tarde pas à reprendre son fonctionnement normal » (1).

Cette atteinte passagère de la fonction hépatique, ou plus exactement de la réaction hépato-spléno-sanguine, est illustrée par les expériences de SCHNEIDER et HARTMAN, et par la réaction de HENRY qui suit une courbe parallèle aux réactions hépatiques du type classique.

« Mais si les accès se répètent fréquemment pendant des années, on conçoit aisément que le foie finisse, à la longue, par présenter des altérations plus graves qui ne peuvent plus régresser... » (1). La réaction de HENRY et ses succédanés traduisent alors, chez les vieux paludéens, l'importance et la fixité de la réaction hépatospléno-sanguine.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DECOURT (PH.). — Foie et paludisme. *In l'Encyclopédie médico-chirurgicale*. Paris 1935. Volume : Le Foie. Article 7026.

HÉMOZOÏNE ARTIFICIELLE ET PALUDOFLOCCULATION

Préparation du réactif, principe de la méthode.

Par M. HENRY (*)

La méthode de sérofloculation palustre à la mélanine choroïdienne ferrique est l'aboutissant des recherches d'un antigène de substitution rapproché du pigment palustre. Cette méthode rigoureusement effectuée offre toute garantie, en particulier depuis les perfectionnements photométriques (1). Nous désirions cependant

(*) Séance du 9 mars 1949.

réaliser un réactif sérologique extrêmement voisin du pigment palustre (hémozoïne), sinon identique avec lui, et apporter ainsi une confirmation à notre théorie des endogènes (en particulier des endogènes palustres) que nous avons exposée il y a vingt deux ans au Congrès pour l'Avancement des Sciences de Constantine.

L'Hémozoïne est fabriquée par l'hématozoaire aux dépens de l'hémoglobine des hématies. La nature de ce pigment a été très discutée. Pour ASKANAZY (2) et WARASI (3), il s'agit d'une mélanine spéciale (hémomélanine ferrique). ROCCHI (F.) (4) après une étude minutieuse du pigment isolé de rates palustres considère qu'il s'agit d'une sorte d'hématine. C'est la conclusion également admise par HEILMEYER dans sa monographie « Spectrographie Médicale » parue chez FISCHER (1933) sous le titre « *Malaria pigment* (Malariahématine). HEILMEYER avait étudié un échantillon du pigment qu'il avait obtenu de ROCCHI.

Les auteurs anglais, en particulier SINTON et GHOSH rapprochent aussi l'Hémozoïne de l'hématine tant du point de vue chimique que du point de vue spectroscopique (*Records of the Malaria Survey of India*, mars 1934).

Ces données nous ont amené à préparer, à partir du sang une hémozoïne artificielle. Nous allons revoir et compléter ce que nous avons communiqué antérieurement (*Soc. de Biologie*, mars 1937. *Archives l'Institut Prophylactique*, 1939. *Soc. de Biologie*, octobre 1947).

Au début de nos études sérologiques, nous avons proposé deux séries de réactifs : 1° un réactif ferrique (métharfer-albuminate de fer) substitut du pigment ocre ; 2° une suspension de mélanine ultérieurement complétée par des traces de fer (substitut du pigment mélanique). Nous avons d'ailleurs signalé nos essais avec le chlorhydrate d'hématine préparé selon SAHLI (5). Ces essais furent abandonnés. Or, nous retrouvâmes un jour en glacière un vieux flacon de chlorhydrate d'hématine oublié depuis plusieurs années. Un dépôt noirâtre s'était formé. L'idée d'une mélanine venait à l'esprit. Pensant à une oxydation lentement survenue, nous cherchâmes à l'accélérer. Après avoir essayé le permanganate, nous avons employé l'eau oxygénée selon la technique que nous allons exposer :

PRÉPARATION DE L'HÉMOZOÏNE ARTIFICIELLE

Dans 4 cm³ de solution de citrate de soude à 5 o/o, on recueille 40 cm³ de sang (sang humain de préférence). On agite, puis laisse sédimenter pour séparer le plasma. Les hématies sont ensuite lavées à l'eau physiologique. Le culot est versé dans une

bouteille d'un litre, on ajoute 720 cm³ d'eau distillée. Laisser hémolyser et ensuite verser 80 cm³ d'acide chlorhydrique normal. Bien agiter et attendre 12 heures, ajouter ensuite 45 cm³ d'eau oxygénée à douze volumes (taux optimum). Fermer au liège et agiter. Pendant les deux premières journées secouer la bouteille 2 à 3 fois, on observe un violent dégagement gazeux qui parfois fait sauter le bouchon. Au bout de 6 à 8 jours le dégagement gazeux devient de plus en plus atténué, ouvrir le flacon, le précipité peut se déposer. Dans ce cas on enlèverait le liquide surnageant. Quelquefois, surtout quand les proportions des éléments en réaction ne sont pas bien observées ou quand l'eau oxygénée n'est pas au titre indiqué, le délai d'attente est à prolonger. Le précipité peut rester en suspension dans le liquide qui est traité en totalité comme nous allons l'indiquer.

Le précipité floconneux (ou le liquide tenant en suspension le précipité) est chauffé pendant 20 minutes au bain-marie bouillant. On ajoute alors une quantité de soude normale équivalant environ à la moitié de la quantité d'HCl normal employé, soit environ 4 cm³ pour 100 cm³ de suspension. Chauffer encore pendant 10 minutes, ajouter ensuite prudemment de la soude normale par petite quantité jusqu'à formation d'un nouveau précipité. Celui-ci apparaît assez brusquement quand on a ajouté environ 4 autres centimètres cubes de soude ou un peu plus. Il y a là un point critique de la précipitation qui se fait à un pH d'environ 5,4-5,8. On voit donc se former un précipité granuleux rétractile brun foncé surmonté d'un liquide jaune clair (*). Laisser sédimenter. Décanter le liquide surnageant. Laver le précipité. Après centrifugation enlever le liquide surnageant. Le précipité servira; soit à préparer le réactif: dans ce cas il faut le traiter quand il est encore humide, non desséché; soit à faire des études chimiques: dans ce cas il faut le faire dessécher (étuve à 48-52). Une fois desséché, il est plus difficile de le mettre en suspension ou de le dissoudre.

Données chimiques. — Il y a lieu de se demander quelle est la nature de la substance ainsi préparée. On peut supposer que dans le contact avec HCl, l'hémoglobine est dissociée en ses deux éléments avec formation de chlorhydrate d'hématine et de globine; après l'addition d'eau oxygénée la dissociation se poursuivant, la globine hydrolysée fournit ses éléments constitutifs, acides aminés (histidine, tryptophane), ceux-ci s'oxydant avec formation possible d'un produit mélanöïde. Le chlorhydrate d'hématine est lui aussi

(*) Avec trop de soude on dépasserait la zone de précipitation. Il subsisterait une solution. Il faudrait corriger en ajoutant prudemment de l'acide chlorhydrique dilué.

attaqué. Il y a bien là un processus qui peut aboutir à la formation d'un pigment composé rapproché de l'hématine et du véritable pigment palustre. Comme l'hémozoïne, il est légèrement soluble dans les solutions aqueuses, légèrement alcalines, soluble dans les solutions alcooliques acides, facilement soluble dans les solutions alcooliques alcalines faibles (par exemple l'acool sodé centi-normal) ; ces propriétés le différencient de l'hemosidérine (pigment ocre) insoluble. Nous n'avons pu faire une étude chimique complète. Mais à la suite de nos premières publications, des échantillons du produit ont été examinés par le professeur W. WEISE (*) Chef de la section chimique de l'Institut Tropical de Hambourg qui a bien voulu nous envoyer sur notre produit, une note que nous traduisons :

« La substance assez finement granuleuse montre à un faible grossissement des particules irrégulièrement délimitées qui se gonflent dans la soude diluée et ensuite se dissolvent lentement donnant au liquide une teinte jaune brune.

« *Examen chimique.* — Les réactions de la substance au point de vue de l'albumine (MILLON-BIURET) ne sont pas nettes. La teinte brune gênant dans l'appréciation, après addition d'acide sulfurique qui éclaircit le liquide, on obtient une forte réaction positive avec le réactif de NESSLER. Le résidu de la calcination est teinté en rouge et après dissolution dans l'acide sulfurique à chaud, les réactions du fer sont très fortement positives (Teneur en fer, 0,49 o/o).

« *Examen spectroscopique.* — Les solutions dans le carbonate de soude dilué ou dans la soude diluée montrent le spectre de l'hématine alcaline. L'addition de réducteur fait apparaître le spectre de l'hémochrome. Ce spectre est particulièrement intense dans la solution sodée additionnée d'hydrate d'hydrazine.

« *Résumé de l'examen.* — Il s'agit d'un mélange ou d'une combinaison par adsorption d'une albumine dénaturée et à l'état de gel avec l'hématine ».

En somme il apparaît bien qu'il y ait là un produit dont les caractères sont voisins de ceux attribués au pigment palustre. Etant donné les propriétés de cette substance, il fallait préparer un réactif utilisable en sérologie.

PRÉPARATION DU RÉACTIF A L'HÉMOZOÏNE ARTIFICIELLE

Interrompues pendant la guerre, nos recherches reprises ont donné les résultats que nous allons exposer :

Le précipité humide est dissous dans dix fois son volume d'alcool

(*) Nous remercions M. le Professeur WEISE pour l'amabilité avec laquelle il a bien voulu nous renseigner sur la nature du produit.

sodé centinormal. Le pigment étant acide on est amené à ajouter ultérieurement de la soude pour activer sa dissolution. On cherchera d'ailleurs à obtenir un produit concentré de teinte très brune, presque noire. On ajoutera donc peu à peu du produit en vérifiant le pH; le liquide alcoolique est à la vérité une très fine suspension colloïdale. On attend deux ou trois jours en agitant de temps en temps. On laisse sédimenter. Le liquide surnageant est filtré sur plaques filtrantes de SCHOTT (Iéna) n° 1. Le liquide foncé est d'ailleurs concentré encore par une évaporation partielle à 50. Nous assurons la stabilisation et la conservation en ajoutant pour 100 cm., 2 cm. d'acide phénique à 5 0/0 (antioxydant) et un dixième de cm. de formol du commerce (1 0/00). Après dilution pour l'emploi, ces substances sont sans influence sur la réaction. Cette liqueur colloïdale peut donner un léger dépôt facile à remettre en suspension.

Ce réactif concentré noirâtre conservable sous un volume réduit est facile à distribuer aux travailleurs qui n'ont guère le loisir de le préparer. Le pH est d'environ 8 ou un peu plus.

Titrage du réactif. — On obtient après dilution dans un liquide approprié un réactif d'une teinte brun clair. La dilution à effectuer ne sera pas inférieure au vingtième. Nous avons des préparations qu'on peut diluer jusqu'au trentième. En première approximation, on devra obtenir après dilution un réactif présentant au photomètre de Vernes, une opacité propre (*) de 47 à 50 en utilisant l'écran vert. Les techniciens ne possédant pas de photomètre pourront opérer comme suit en utilisant un hémoglobinomètre de SAHLI. Dans un premier essai, par tâtonnement, on dilue le réactif concentré jusqu'à l'obtention d'une teinte équivalente à celle du tube standard de SAHLI (**). On n'a plus alors qu'à ajouter une quantité de liquide de dilution égal au volume total obtenu dans ce premier essai. On aura ainsi le titre approximatif désirable. Ce titre approximatif obtenu, il convient de procéder au titrage exact du réactif, c'est-à-dire de préciser le taux optimum de la dilution à effectuer (qui peut varier un peu pour chaque lot de préparation d'hémozoïne concentrée). En utilisant des dilutions voisines (par exemple 1/27, 1/28, 1/29, 1/30) on retiendra le taux de dilution le plus sensible et le plus spécifique (sérums normaux et pathologiques). Le réactif titré est conservé en glacière, dans l'obscurité, en petits flacons de 10 cm³ en verre brun. Avant dilution, bien agiter le récipient.

(*) Différence optique entre une cuve pleine du réactif dilué et la même cuve pleine d'eau distillée.

(**) Le modèle original de SAHLI est fabriqué chez BUCHI (Berne).

GÉNÉRALITÉS SUR LA TECHNIQUE DE LA SÉROFLOCCULATION A L'HÉMOZOÏNE

Jusqu'à présent la technique macroscopique est seule employée. La photométrie est à l'étude.

Principes de la technique :

1° Forte dilution du réactif concentré. On atténue ainsi les variations de pH qui peuvent exister entre diverses préparations. Le pH final dépend principalement du réactif.

2° Utilisation en macroscopie de deux ou trois doses de sérum (en général deux doses suffisent pour éviter le phénomène de zone possible). D'ailleurs les phénomènes de dispersion peuvent dans certains cas remplacer la floculation.

3° Le pouvoir spécifique floculant du sérum paludéen vis-à-vis de l'hémozoïne est supprimé par un chauffage à 56° pendant une heure. Le pouvoir de surfloculation banale en eau distillée (Hydrosérofloculation) est peu touché. Dans certains cas il serait susceptible de déterminer une floculation non spécifique en englobant les particules d'hémozoïne. Cette propriété non spécifique est neutralisée par une dose convenable de sels (ici NaCl et Az.H⁴Cl) qui laissent subsister la floculation spécifique.

4° Les liquides de dilution salins atténuent souvent une forte floculation banale d'un sérum *non paludéen* beaucoup plus s'ils sont utilisés seuls avec le sérum que s'ils sont additionnés de réactif hémozoïque. On peut s'en rendre compte par des mesures photométriques portant sur des tubes renfermant l'un le sérum à surfloculation banale plus le liquide de dilution, l'autre contenant du même sérum plus le réactif hémozoïque dans le liquide de dilution.

On constate parfois une véritable chute de la surfloculation avec le liquide de dilution sans hémozoïne.

5° Donc l'emploi comme contrôle d'un tube témoin renfermant seulement du sérum dans le liquide de dilution peut, comme pour la Mélanofloculation entraîner des erreurs. Ce tube témoin, sérum dilué sans réactif n'étant pas floculé ou à peine trouble, le tube de réaction pourra comparativement paraître assez floculé et il pourra l'être d'une façon banale (*).

Avec les témoins, réactif plus sérum chauffé où la vraie réaction est supprimée, cette cause d'erreur disparaît. Une floculation dans ces tubes entraînera la répétition de l'épreuve avec une solution saline stabilisante plus concentrée. En particulier on évitera ainsi la cause d'erreur que présentent les sérums de Kala Azar.

(*) Il nous paraît que se trouve là l'explication des fausses réactions constatées par le docteur W. DE GRAAF dans sa thèse *Over de reactief van Henry* exécutée avec le dispositif de Trenszt et qui ne comporte pas de témoin avec sérum chauffé. La réaction pratiquée par le docteur DE GRAAF a été macroscopique ce qui expose encore plus à des erreurs que la photométrie de ce procédé. En photométrie, avec un chiffre limite inférieur assez élevé de floculation indiquant la positivité, on pourra éviter quelques erreurs sans être toujours à l'abri de fausses réactions en plus ou en moins qui auraient été évitées par l'emploi de témoins avec sérum chauffé.

PRATIQUE DE LA RÉACTION DE FLOCCULATION A L'HÉMOZOÏNE

Matériel. — La verrerie doit être l'objet de soins minutieux comme pour toutes les méthodes de flocculation. Une verrerie acide ou trop alcaline est fatale pour les réactions. Nous employons des tubes de 13×75 mm. que nous bouchons au liège bien propre, ou mieux, avec des bouchons de caoutchouc de bonne qualité (ceux de la Méthode de Vernes). La dimension des tubes n'est pas indifférente. Des tubes trop étroits rendent difficile la manœuvre du renversement avant la lecture. Des tubes trop longs peuvent donner lieu à de trop violentes secousses.

— Instruments pour répartir les réactifs : pipettes.

Pipettes de 10 cm^3 divisées par dixièmes.

Théomètre de Vernes jaugé à 1 cm^3 ou pipettes de 1 cm^3 bien exactes.

Pipettes de 1 cm^3 divisées en dixièmes et centièmes.

Sérums. — Au début il est besoin de s'exercer avec un sérum normal et un sérum paludéen. Dans les opérations ultérieures, un témoin sérum normal est utile.

Le sang est prélevé, le sujet étant à jeun depuis la veille et n'ayant pas reçu de quinine depuis au moins 48 heures. Eviter les sérums prélevés pendant la digestion. Ne pas examiner le sérum des sujets imprégnés de médicaments divers (sels d'or-sulfonés). Les sérums trop opalescents sont à rejeter. Ceux qui présentent une trop forte dose d'hémoglobine peuvent entraîner des erreurs. Décoller le caillot pour accélérer sa rétraction. Utiliser les sérums 12 à 48 heures après prélèvement. La surflocculation banale éventuelle est parfois moins forte le lendemain que le jour même du prélèvement. Après 3 jours, des sérums clairs, stériles ont pu être utilisés. Avec des sérums trop anciens, l'énonciation des résultats comportera quelques réserves, la réaction tendant à s'affaiblir. Il convient de conserver le sérum au contact du caillot décollé et le décanter seulement au moment de l'emploi. Le pouvoir flocculant paraît ainsi mieux conservé.

Après décantation, effectuer une centrifugation assez poussée. En règle, ne pas se contenter d'une simple sédimentation. La présence d'hématies trouble la réaction. Diviser le sérum en deux parties : la première partie sera employée à l'état frais ; la deuxième partie devra, avant la réaction, être chauffée et refroidie. Le chauffage a lieu à 56° pendant une heure (thermomètre contrôlé, bain-marie bien

réglé). Par précaution mettre un thermomètre dans un tube avec de l'eau à côté des tubes renfermant le sérum. Bien noter le moment auquel la température de 56° est atteinte.

Liquides de dilution. — Les préparer avec de l'eau bidistillée non acide. Dans la réaction à l'hémozoïne les différences de pH ont plus d'influence que dans le procédé à la Mélanine ferrique (rôle tampon des liquides mélaniques). La grande dilution du réactif hémozoïque atténue les petites différences de pH que peuvent présenter diverses préparations et le pH final du réactif peut pour l'emploi, dépendre beaucoup des liquides de dilution. Ce pH final doit être voisin de 7,8-7,7.

Le liquide choisi renferme par litre :

- Chlorure de sodium 1 g.
- Chlorure d'ammonium 3 g. (ce dernier très inhibiteur de l'hydro-sérofloculation-Trensz).

Ce taux de sels suffit le plus souvent à inhiber la sérofloculation en eau distillée. Garder séparément deux solutions concentrées : une de chaque sel. Pour le chlorure de sodium, pourra servir la solution à 10 o/o par litre conservée pour le Meinicke (solution A) et pour le chlorure d'ammonium, une solution à 30 o/o (solution B). De chacune de ces solutions, on fera des dilutions au cinquantième. On a ainsi une solution de NaCl à 2 o/oo et une solution de chlorure d'ammonium à 6 o/oo. Mélanger à parties égales 50 cm³ de chaque ; on aura une dilution au centième des deux solutions mères et le mélange final (100 cm³) va renfermer les taux exigés des deux sels. Cette quantité conservée au frais sera épuisée dans la semaine. Dans quelques cas exceptionnels, ce taux de sels ne suffira pas à inhiber une forte surfloculation. On tentera d'opérer avec une concentration un peu plus forte. Au lieu de diluer les solutions mères au cinquantième, on les diluera au quarantième. Après mélange des deux, le taux de dilution des sels représentent : pour NaCl : 1 g. 25 o/oo et pour Az.H⁺Cl : 3 g. 75 o/oo. L'emploi de ces concentrations neutralise presque toutes les surfloculations. Il serait facile le cas échéant d'utiliser de plus fortes concentrations.

EXÉCUTION DE LA RÉACTION

Préparation du réactif pour l'emploi :

Un peu moins minutieuse que celle du réactif mélano-ferrique il suffit d'ajouter à un volume d'hémozoïne, la quantité du diluant choisi (soit un titre de 1/28. 1 cm³ de réactif dont 28 cm³ de mélange total. A 1 cm³ d'hémozoïne concentré ajouter 27 cm³ de

diluant). Agiter le mélange. Le pH final du mélange est convenable (7,7-7,8). La solution mère étant assez visqueuse, laver la pipette à prélèvement dans le récipient de dilution.

Répartition des réactifs :

Elle est faite d'après le tableau suivant (dose d'hémozoïne constante 1 cm³, la dose de sérum variant).

Réactifs en cm ³	Tubes de réaction			Tubes témoins			Stabilité sérique
	Sérum frais			Sérum chauffé			
Numéro des tubes	1	2	3	4	5	6	7
Eau distillée . . .							1 cm ³
Hémozoïne diluée . .	1 cm ³	1 cm ³	1 cm ³	1 cm ³	1 cm ³	1 cm ³	
Sérum chauffé . . .				0,20	0,25	0,30	
Sérum frais . . .	0,20	0,25	0,30				0,20

La répartition est faite dans l'ordre indiqué par le tableau. L'eau distillée, la solution hémozoïque sont introduites avec une pipette de 5 cm³ à 10 cm³ divisée par 1/10 de centimètre cube. Le rhéomètre de Vernes est commode. Les sérums sont distribués avec des pipettes de 1 cm³ divisées par dixièmes et par centièmes (commencer par le sérum chauffé) évitant qu'une trace de sérum frais ne tombe dans les témoins. Faute de pipettes en nombre suffisant, laver soigneusement à l'eau distillée la pipette utilisée. Bien assécher cette pipette en soufflant dedans et mettant la pointe au contact d'un papier buvard.

La réaction complète comporte donc 7 tubes, mais, soit pour gagner du temps, soit faute de sérum, on pourra être amené à supprimer les tubes 3 et 6 (qu'il faut utiliser si un contrôle était nécessaire), il reste donc 5 tubes généralement suffisants.

Après répartition de chaque sérum, agiter de suite les tubes avant de répartir le sérum suivant (très important). Fermer au bouchon de caoutchouc ou de liège bien propre. Etuve bien réglée à 37 pendant deux heures puis laisser les tubes 20 minutes à la température de la chambre. En été (climat chaud) à la sortie de l'étuve, 15 minutes à la glacière et 10 minutes à la température de la chambre.

Lecture. — Les flocons brunâtres sont très fragiles. Prendre chaque tube, le laisser légèrement incliné, bien faire subir une double rotation légère entre le pouce et l'index et incliner d'avantage le tube presque à l'horizontale (vue normale ou bien corrigée

si besoin). L'observation peut se faire à la lumière du jour ou mieux devant une lampe de 60 à 100 bougies, verre non dépoli sans abat-jour.

Les floculations qui se produiraient dans un délai supérieur à celui indiqué ne sont pas démonstratives. Un simple trouble n'est pas retenu comme floculation.

Interprétation de la réaction.

Premier cas. Aucune floculation dans tous les tubes avec hémozoïne. Réaction négative.

Deuxième cas. Floculation nette dans tube 1 et 2 ; pas de floculation dans les tubes 3 et 4 (témoins). Réaction nettement positive avec degré variable d'intensité de floculation.

Troisième cas. Floculation dans un seul des tubes 1 et 2, pas de floculation dans les tubes 3 et 4. Réaction légèrement positive.

Quatrième cas. Si avec floculation dans les tubes 1 et 2, le tube 3 (réaction complète) est aussi floculé. La réaction est dite très forte, si les témoins ne présentent pas de floculation.

Cinquième cas. Tubes témoins 4 et 5 floculés ; réaction complète valable seulement dans le tube 3 (avec tube 6 non floculé). Le cas est rare.

Sixième cas. Encore plus rare : tous les témoins sont floculés. Recommencer la réaction avec une solution plus concentrée en ions salins.

Observation du tube 7 de la réaction complète (Eau distillée et sérums) tube 5 dans les réactions courantes. Il s'agit en somme d'une réaction à part : test d'instabilité sérique. La dilution du sérum au 1/5 (moins sensible que celle au 1/10 préparé par d'autres), nous donne une impression plus pratique de l'hydrosérofloculation qui pour nous, contribue à mesurer l'état hémodyscrasique ou viscéropathique (anatomique ou fonctionnel) du malade en observation. Le test n'est pas spécifique du paludisme et ne saurait remplacer la floculation avec le réactif spécifique. La pratique exclusive des tests d'instabilité sérique ne peut que nuire à la réputation de la sérologie palustre. Cette pratique repose sur une équivoque, sur une confusion de deux phénomènes différents (*) qui ne coexistent pas toujours.

(*) La technique de CHORINE à l'eau distillée (dilution au 1/10) comme réaction palustre donne beaucoup d'erreurs. Le maximum de 7 0/0 indiqué par CHORINE peut être largement dépassé dans certaines séries si l'on a affaire à des sérums non paludéens surfloculants et avec des sérums paludéens peu surfloculants ont peut avoir trop de résultats négatifs. Dans sa thèse *Contribution à l'étude de la malaria floculation*. Lyon, 1936, THILLIARD (Elève de MEERSMANN) écrit : La recherche de l'index (CHORINE) est moins sûre que la réaction de HENRY. Sur 492 réactions elle aurait donné 52 erreurs. Sur ce nombre la réaction de HENRY n'en a donné qu'une. LE BOURDELLÉS et MAUVAIS (*Soc. de Biol.*, mars 1938) pour améliorer la technique de CHORINE comparent l'opacité produite par la dilution du sérum au 1/10 en eau distillée à celle que donne la dilution du sérum au 1/10 en eau physiologique. Il persiste bon nombre de réactions inexactes. Comme pour le Chorine, le photomètre reste nécessaire.

Réaction en deux temps. — Dans une épreuve préalable, on mélange :

Hémozoïne diluée.	1 cm ³
Sérum chauffé	0,2 cm ³

Si après le temps d'étuve, on n'a pas de floculation, pratiquer la réaction telle qu'elle a été décrite. Si on observe une floculation, diluer l'hémozoïne avec une solution saline plus concentrée. La réaction en deux temps est peut-être moins avantageuse que pour la technique à la mélanine ferrique (nature des sels de dilution).

Microméthode. — Utiliser demi-doses de sérum et demi-doses de réactif en se contentant parfois de deux tubes dont un témoin (Pratique pour établir un index sérologique dans les collectivités).

Réaction sans étuve. — Peut être tentée entre 22° et 30° (l'observation a lieu après quatre heures de réaction). Résultat un peu moins précis que dans la méthode régulière.

Notation des résultats. — En macroscopie on peut se contenter de noter les résultats positifs d'une croix (+) deux croix (++) trois croix (+++) selon l'intensité de la floculation. En suivant les malades on peut établir ainsi la comparaison entre les résultats successifs en notant la présence ou l'absence de l'Hydrosérofloculation. Un peu d'entraînement est nécessaire.

FLOCULATION A LA MÉLANINE-FERRIQUE ET FLOCULATION A L'HÉMOZOÏNE

Les deux réactions sont le plus souvent parallèles dans les résultats au point de vue macroscopique. La réaction à la mélanine ferrique photométrique donne peut-être 3 o/o de résultats meilleurs que la réaction à l'Hémozoïne. Mais le choix entre les 2 réactions ne peut dès maintenant être précisé. La mélanine ferrique garde encore pour elle l'avantage de la possibilité de la photométrie d'exécution simple et très précise. La réaction macroscopique à l'hémozoïne à 5 tubes est très facile, de lecture plus commode que la Mélanofloculation macroscopique. Mais l'hémozoïne est plus sensible à des variations de pH. Le soin de la verrerie doit être rigoureux, l'acidité est catastrophique. On peut relever de rares divergences entre les résultats donnés par les 2 techniques. C'est le lot de toute sérologie. Il y a intérêt toujours à pratiquer si possible les 2 réactions. Lors des divergences il sera bon s'il se peut de répéter les deux épreuves pour éliminer toute faute opératoire. L'utilité des paludofloculations est suffisamment admise pour qu'il ne soit plus nécessaire de nous étendre longuement sur cette question.

Certains se sont efforcés pour minimiser la valeur de la réaction de rassembler et d'accumuler les rares cas différents relevés dans

de nombreuses publications, cas où la réaction avait pu exceptionnellement être en défaut. Aucune autre sérologie ne résisterait actuellement à un tel procédé de critique. D'ailleurs souvent on pourrait mettre en évidence des fautes de technique, l'emploi de techniques déjà anciennes ou très différentes des nôtres ; la sécurité demandée à notre réaction ne s'accommodant pas toujours des variantes qui ont été proposées (*). Le seul point que nous devons rappeler pour terminer est le suivant :

Expression d'une infection active bien ou mal supportée, la paludofloculation peut exister dans des formes frustrées et même chez des sujets de bonne santé apparente qui tolèrent le germe qu'ils recèlent (Prémunis) (6). Diverses épreuves peuvent, à l'occasion, permettre de penser que cette tolérance a pu fléchir. Nous y avons insisté dans une communication antérieure (7) à laquelle il suffira de se reporter pour se documenter sur ce sujet.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) *Archives de l'Institut Prophylactique*, n° 3, 1937, *Revue générale de Médecine et de chirurgie de l'Afrique du Nord*. Juillet 1940.
- (2) ASKANAZY. — *In Aschoff's lehrbuch für Pathol. Anatomie*.
- (3) WARASI. — *Archiv. für Tropen Hygiene*. Septembre 1927-Octobre 1928.
- (4) ROCCHI. — *Archiv. Italienne d'Histologie pathologique*, 1930 et *Revista di Malarialogia*, 1931.
- (5) Congrès du Paludisme, Alger, 1930.
- (6) VIALATTE et REMONTET. — Prémunition et réaction de Flocculation de HENRY. *Bul. de la Soc. de Path. Exotique*, 1930.
- (7) HENRY (A. F. X.) (De Constantine). — La Recherche de l'Activité Plasmodiale au cours de la Prémunition et du Paludisme Chronique. *Académie de Médecine*, 1947, p. 216.

NIVAQUINE ET PALUDRINE : POSOLOGIE CURATIVE OPTIMA

Par J. CANET (**)

Au cours de précédentes communications sur le traitement curatif du paludisme aigu par la Nivaquine (B. 3.377 R. P. ou C. 3.038 R. P.) et la Paludrine, nous avons montré que la dose

(*) C'est ainsi que WISEMAN (*Lancet*, 1934) a critiqué notre méthode sans jamais l'avoir employée ayant suivi dans ses réactions la technique donnée par GREIG au début de ses expériences. Il est peu logique de porter une appréciation sur une méthode dont on n'a pas fait l'essai et sans tenir compte des publications favorables de très nombreux auteurs en France et à l'Etranger.

(**) Séance du 13 avril 1949.

quotidienne de 0 g. 30 pendant 5 jours est en général suffisante pour juguler un accès aigu à *Pl. falciparum* ou à *Pl. vivax*.

Cette dose de 0 g. 30 nous avait été suggérée en partie par analogie avec les doses efficaces des anciens médicaments synthétiques (Quinacrine, Prémaline), en partie par les résultats obtenus lors de précédents essais.

Dans nos conclusions, nous confirmons la haute valeur curative de ces deux produits et plus spécialement de la Nivaquine et leur innocuité remarquable.

En raison de ce dernier caractère, nous nous proposons en outre de rechercher s'il n'y aurait pas avantage à augmenter dans de notables proportions la posologie initiale afin d'obtenir un traitement massif d'emblée, comme l'avaient proposé DECOURT, SCHNEIDER et MÉCHALI.

Dans le présent travail nous montrerons :

1^o que, du point de vue curatif, les doses journalières inférieures à 0 g. 30 sont insuffisantes, ceci étant vrai pour la Nivaquine et encore bien davantage pour la Paludrine.

2^o que les traitements d'attaque à des doses initiales supérieures à 0 g. 30 et notamment la posologie décroissante 0 g. 60, 0 g. 50, 0 g. 30 trois jours consécutifs, présentent un grand intérêt, en particulier au point de vue social.

En utilisant des doses élevées d'emblée, nous cherchions tout spécialement à atteindre les malades indigènes qui, n'ayant pas la possibilité ou refusant de se faire hospitaliser, consentaient à se présenter durant 2 ou 3 jours, rarement plus, à la consultation de l'hôpital pour y être traité.

C'est avec une réelle satisfaction que nous avons constaté que, avec la Paludrine, et encore mieux avec la Nivaquine, les posologies supérieures à 0 g. 30, en particulier 0 g. 50 ou 0 g. 60 par jour guérissent cliniquement en 2 ou 3 jours une forte proportion d'accès palustres et par conséquent jouent un rôle utile dans la lutte sociale contre le paludisme, notamment parmi les collectivités ouvrières des grandes exploitations agricoles de l'Indochine.

Lieu et conditions d'expérimentation.

Nos essais ont été effectués de septembre 1947 à décembre 1948 dans les mêmes conditions et dans le même milieu humain que les précédents.

Rappelons simplement que les sujets traités sont des paludéens avérés, ouvriers agricoles Vietnamiens d'origine tonkinoise, âgés

de 15 à 40 ans et travaillant depuis plusieurs années sur les plantations d'hévéas de la région de Honquan (Nord-Cochinchine) où le paludisme est hyperendémique.

Schémas de traitements curatifs.

Avec chacune des posologies expérimentées, soit pour la Nivaquine soit pour la Paludrine, 100 adultes présentant un accès palustre aigu banal (température supérieure à 38° et en présence d'hématozoaires dans le sang périphérique) ont été traités en milieu hospitalier (hôpital de Quanloi) : tous ont été soumis matin et soir à un double contrôle en ce qui concerne la température et la prise de sang sur lame.

Les comprimés ont été distribués, à l'exclusion de toute autre thérapeutique :

— en une fois le matin, pour les doses quotidiennes de 0 g. 10, 0 g. 20, 0 g. 30.

— en une ou deux fois dans la journée pour les posologies supérieures à 0 g. 30 aucune conséquence particulière n'a été relevée suivant l'une ou l'autre de ces modalités qui paraissent également efficaces.

En dehors de la dose de 0 g. 30 par jour, déjà utilisée antérieurement, trois posologies distinctes ont été expérimentées, pour la Nivaquine comme pour la Paludrine :

1° 0 g. 10 par jour soit 1 comprimé ;

2° 0 g. 20 par jour, soit 2 comprimés ;

3° posologie massive à raison de 0 g. 60 (6 comprimés) le 1^{er} jour, 0 g. 50 (5 comp.) le 2^e jour puis 0 g. 30 (3 comp.) les trois jours suivants.

Enfin, quelques malades ont également été traités par 0 g. 60 durant 5 jours consécutifs et quelques autres par 0 g. 70, 0 g. 80 et même 1 g. par jour.

Résultats.

Pour chacun des deux synthétiques, les résultats obtenus sont établis comparativement, posologie par posologie, dans les tableaux suivants dont le premier exprime l'efficacité des doses considérées sur la température et le second l'influence de ces mêmes doses sur la disparition des hématozoaires.

Dans chaque catégorie, parmi les 100 malades traités, 90 présentent des accès à *Pl. falciparum* et 10 à *Pl. vivax*.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

I. Une première série de recherches, précédemment publiées, nous a montré la remarquable efficacité de la Paludrine et plus spécialement de la Nivaquine (Nivaquine B, ou Résoquine, Nivaquine C. ou Sontoquine) utilisées à la dose quotidienne de 0 g. 30 pendant 5 à 6 jours consécutifs, dans le traitement curatif de l'accès palustre de moyenne gravité à *Pl. falciparum* ou à *Pl. vivax*.

II. En complément de ces recherches, nous avons entrepris de nouveaux essais en vue d'établir :

— d'une part, la valeur curative des doses quotidiennes de Nivaquine et de Paludrine *inférieures* à 0 g. 30, c'est-à-dire de 0 g. 10 et 0 g. 20,

— d'autre part, celle des doses supérieures à 0 g. 30, notamment 0 g. 50 et 0 g. 60, ces posologies massives d'emblée, rendues possibles par l'innocuité des deux produits expérimentés, pouvant offrir en effet un intérêt particulier au point de vue social.

Ces essais ont porté, pour chaque posologie étudiée, sur 100 Tonkinois adultes hospitalisés pour accès palustre typique 90 0/0 à *Pl. falciparum*, 10 0/0 à *Pl. vivax*). Ils ont confirmé dans l'ensemble notre façon de voir initiale.

III. Les résultats sont les suivants :

1° Avant tout, pour chaque posologie utilisée, on retrouve avec une remarquable constance, la *supériorité curative incontestable* de la Nivaquine sur la Paludrine, déjà signalée précédemment, quelle que soit la posologie prescrite, la Nivaquine agit, à dose égale, sur la température et sur le *Plasmodium* plus rapidement et plus régulièrement que la Paludrine ;

2° Les doses quotidiennes inférieures à 0 g. 30, c'est-à-dire 0 g. 10 et 0 g. 20 ne sont pas totalement inefficaces : elles possèdent incontestablement une certaine activité, notamment sur la température et surtout marquée pour la Nivaquine. Toutefois elles sont nettement inférieures à la dose de 0 g. 30 et insuffisantes pour juguler un accès palustre aigu dans de bonnes conditions : elles agissent plus lentement et irrégulièrement ;

3° L'efficacité de la Nivaquine et de la Paludrine est, d'une façon générale, en rapport avec la quantité de produit utilisée, mais elle n'est pas exactement proportionnelle à ces doses : c'est en effet entre 0 g. 20 et 0 g. 30 que, dans les trois premiers jours du traitement, la différence est la plus importante, proportionnellement plus nette qu'entre 0 g. 10 et 0 g. 20 d'une part, 0 g. 30 et 0 g. 60 de l'autre ;

4° La dose de 0 g. 30 apparaît définitivement comme régulièrement très efficace : elle doit bien être considérée comme la dose nécessaire et suffisante pour juguler un accès palustre aigu, c'est-à-dire à la fois comme la dose la plus économique et la plus active dans la majorité des cas, capable de guérir cliniquement et parasitologiquement en 4 à 6 jours un accès franc typique (4 à 6 jours au maximum pour la Nivaquine, 5 à 7 jours pour la Paludrine) ;

5° Les doses supérieures à 0 g. 30 sont d'une efficacité nettement supérieure à celle-ci, quoique non proportionnelle. La posologie journalière de 0 g. 60, sans présenter une efficacité deux fois plus élevée

que celle de 0 g. 30, est cependant beaucoup plus active que cette dernière.

Pour la Paludrine la cure de 0 g. 60 pendant 5 ou 6 jours est à conseiller en matière de dose massive. Pour la Nivaquine, il ne semble pas qu'il y ait lieu de dépasser la dose décroissante à haute posologie initiale comportant 0 g. 60 le 1^{er} jour, 0 g. 50 le 2^e jour, 0 g. 30 les trois jours suivants, qui permet de juguler complètement en 3 à 4 jours la grande majorité des accès aigus. Cette dernière posologie nous paraît convenir tout particulièrement du point de vue social.

En définitive, compte tenu des résultats exposés plus haut et de la différence d'efficacité entre les deux synthétiques expérimentés, nous avons adopté, dans la pratique courante, les traitements types suivants :

a) *en milieu hospitalier* lorsqu'il s'agit d'accès banaux :

— avec la Nivaquine : 0 g. 30 par jour pendant 5 jours,

— avec la Paludrine : 0 g. 30 par jour pendant 6 jours.

b) *dans le cas d'accès grave*, ou pour répondre aux exigences particulières d'ordre social des consultations hospitalières suivies de traitements ambulatoires, à celles des dispensaires antimalariens, des postes isolés, des traitements sur place des chantiers :

— avec la Nivaquine : 0 g. 60 le 1^{er} jour, 0 g. 50 le 2^e jour et 0 g. 30 les trois jours suivants,

— avec la Paludrine : 0 g. 60 par jour, 5 à 7 jours consécutifs ; étant bien entendu que nombre de ces traitements seront interrompus inconsiderément du 2^e au 4^e jour par les intéressés eux-mêmes.

Il n'y a pas avantage à dépasser ces posologies massives :

6^o Enfin, ces essais nous ont confirmé la parfaite innocuité de la Paludrine et de la Nivaquine, même à des posologies supérieures à 0 g. 60 et prolongées pendant une semaine et même davantage. Cette innocuité rend possibles les *traitements d'attaque massifs*, qu'ils soient curatifs ou préventifs et présentent, d'un point de vue social, un très gros progrès par rapport aux anciens synthétiques.

Signalons toutefois, en ce qui concerne la Nivaquine, et ainsi que nous avons déjà eu l'occasion de l'indiquer, que certains sujets (environ 4 à 5 0/0) présentent au 2^e ou 3^e jour du traitement, à partir d'une posologie journalière de 0 g. 30 un certain degré d'insomnie auquel on remédie d'ailleurs facilement par un hypnotique léger quelconque.

Il convient en outre d'insister sur le fait que ces traitements massifs agissent particulièrement bien sur les symptômes banaux qui accompagnent l'accès palustre : courbature, céphalée, rachialgie, etc... ce qui constitue une excellente propagande auprès des malades indigènes.

(Travail du Service Médical des Terres-Rouges, Cochinchine).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- CANET (J.). — Premiers essais de traitement curatif du paludisme aigu en Cochinchine par un nouveau médicament synthétique : la Nivaquine ou 3.638 R. P., in *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet-août 1948, t. 41, n^{os} 7-8, p. 527.
- CANET (J.). — Essais du traitement curatif du paludisme aigu par un nouveau dérivé synthétique : la Nivaquine C., in *Bull. Soc. Path. Exot.*, septembre-octobre 1948, t. 41, n^{os} 9-10, p. 584 à 588.

- CANET (J.). — Essais de traitement curatif du paludisme aigu par la Paludrine en Indochine, *in Bull. Soc. Path. Exot.*, novembre-décembre 1948, t. 41, nos 11-12, p. 690 à 696.
- CANET (J.). — Efficacité comparée de la Nivaquine et de la Paludrine dans le traitement curatif de l'accès palustre aigu en Indochine, *in Bull. Soc. Path. Exot.*, novembre-décembre 1948, t. 41, nos 11-12, p. 661-665.
- CANET (J.). — Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine méridionale par la Nivaquine B (Résoquine) et la Paludrine à paraître. *Soc. Path. Exot.*
- DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3-méthyl-4(diéthylaminopentyl) amino-7 chloroquinoléine (Nivaquine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 13 mars 1946.
- DECOURT (PH.) et SCHNEIDER (J.). — Tolérance de l'homme pour le chlorhydrate de 3-méthyl-7-chloro-4(diéthylaminopentyl) amino-quinoléine (Nivaquine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, mai-juin 1947.
- SCHNEIDER (J.), LARABI et BALTI. — Prophylaxie collective du paludisme par la Nivaquine. Résultats de l'expérience de Ghardimaou (Tunisie). *Soc. de Path. Exot.*, 12 mars 1947.
- SCHNEIDER (J.) et MÉCHALI (D.). — Traitement curatif du paludisme. Etude de l'activité comparée de 4 nouveaux dérivés synthétiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 février 1947.
- SCHNEIDER (J), DECOURT (PH.) et MÉCHALI (D.). — Nouveaux médicaments du paludisme. Etude comparée de leur activité dans le traitement curatif et en prophylaxie. IV^e Congrès des Maladies Tropicales et du paludisme (Washington, 10-18 mai 1948).

Discussion.

M. PLOYÉ. — Parmi les inconvénients majeurs de la quinacrine il faut compter les psychoses. Sans la discipline militaire il est bien difficile de faire accepter la quinacrine prophylactique.

RECHERCHES EFFECTUÉES EN IRAN SUR *THEILERIA ANNULATA* DSCHUNKOWSKY ET LUHZ, ET SA TRANSMISSION DANS LES CONDITIONS NATURELLES OU EXPÉRIMENTALES

Par L. P. DELPY(*)

Les theilerioses ont été si parfaitement étudiées à l'Institut Pasteur d'Algérie par EDM. SERGENT, DONATIEN, PARROT et LESTO-QUARD (1), qu'il serait sans intérêt de faire l'étude d'ensemble de la theileriose bovine d'Iran, identique à celle d'Afrique du Nord.

(*) Séance du 12 janvier 1949

Bull. Soc. Path. Ex., nos 5-6, 1949.

C'est donc seulement la partie originale de nos recherches que nous résumerons ici.

Dès 1932 (2), j'avais constaté la présence, dans le sang des bovins iraniens de plusieurs hématozoaires, dont deux *Theileria* l'une identique à *T. mutans*, l'autre à *T. dispar* Edm. Sergent et al. 1924.

La détermination de cette dernière espèce, fut faite d'abord sur des bases purement morphologiques, et avec hésitation. En effet, il était admis à l'époque, que *T. dispar* ne persistait pas dans le sang des sujets guéris (3), et nous ne pouvions qu'être surpris de trouver ce parasite chez presque tous les bovins en bonne santé, pourvu que les examens soient suffisamment attentifs. Un second fait paradoxal, était l'extrême rareté de la theileriose-maladie. C'est tout à fait exceptionnellement en effet que nous vîmes des accès aigus, et si nous inoculions même à forte dose, le sang de ces accès aigus à des animaux dont les hématies même après examen prolongé ne présentaient pas de *Theileria*, le résultat restait négatif. Enfin, si ces sujets non réagissants étaient spléctomisés, on assistait à la multiplication des formes sanguines, mais sans accès clinique.

Ces faits nous conduisirent à admettre que les bovins iraniens acquéraient dès leur jeune âge un état définitif de prémunition, qui ne comportait que de très rares défaillances et dont le processus restait à élucider.

Des recherches expérimentales ne purent être entreprises d'emblée. Tous les bovins dont nous pouvions disposer étant en état de prémunition, il fallait créer un élevage de veaux neufs, strictement protégés contre les tiques.

Il fallait aussi déterminer les tiques de l'Iran, qui n'avaient jamais été étudiées. Il fallait enfin obtenir par la méthode des élevages de laboratoire, des réserves de tiques neuves, aux divers stades, pour rechercher les espèces aptes à transmettre la theileriose.

Nos recherches étaient donc peu avancées, lorsqu'en printemps de 1935, le Ministère de l'Agriculture importa 16 bovins reproducteurs achetés en France. Dans la quinzaine qui suivit leur arrivée, tous avaient contracté la theileriose, et à la fin du premier mois, 12 étaient morts.

Un an plus tard, furent importés d'URSS, cinq bovins de race Schwitz, nés dans le Caucase, et donnés comme prémunis contre la theileriose de cette région. Après 1 mois, quatre d'entre eux étaient en accès aigu. L'un mourut, les trois autres guérirent, sans doute grâce au traitement institué (transfusions, gonacrine, etc.). Le cinquième, mis à l'abri des tiques, fut inoculé

avec 20 cm³ de sang d'un de ses congénères convalescent. Il fit un accès sans gravité suivi de guérison.

Je ne reviendrai pas sur le détail de ces expériences involontaires, qui ont été relatées ailleurs (4). Elles nous enseignèrent que notre *Theileria* était, par son action pathogène indifférenciable de *T. dispar*, qu'elle était transmise par des *Hyalomma* (seul genre trouvé sur les malades mais dont l'espèce restait à déterminer), et qu'il était inutile de vouloir entreprendre l'amélioration zootechnique des bovins du pays, aussi longtemps que l'immunisation contre la theileriose ne serait pas réalisable. Des recherches actives se trouvaient désormais justifiées et elles furent menées avec les moyens nécessaires.

IDENTIFICATION DE LA « THEILERIA » IRANIENNE

a) L'étude comparative de la morphologie des *Theileria* bovines pathogènes d'Afrique du Nord, d'Asie mineure et d'URSS, montre une identité complète. Notre parasite fut d'ailleurs déterminé *T. dispar* par DONATIEN et LESTOQUARD, et *T. annulata* par notre collègue MAC HATTIE qui dirigeait à l'époque le laboratoire de Bagdad.

b) Des *Hyalomma* sp. gorgés aux stades larvaire et nymphal sur des malades iraniens, furent envoyés à Alger. Placés sur des veaux de la race d'Aubrac, ils transmièrent une theileriose identique à la theileriose algérienne. La souche, entretenue à Alger par passages, fut inoculée à des veaux préalablement prémunis contre *T. dispar*. souche Kouba. Ces animaux firent des accès thermiques et parasitaires sans gravité.

De nouvelles expériences effectuées à Alger et à HESSARAK confirmèrent que les deux souches, donnent l'une contre l'autre une prémunition marquée, attestant leur parenté antigénique (5). Cette parenté est encore prouvée par une expérience du professeur E. BRUMPT qui infesta à Paris, une génisse avec des *Hyalomma* que je lui avais envoyés.

Après guérison cette génisse fut soumise aux piqûres d'une trentaine de *Hyalomma* infestés en Algérie, et ne présenta aucune réaction.

c) Il ne restait donc plus, pour différencier *T. dispar*, de la *Theileria* d'Iran que deux caractères : Le premier était que *T. dispar* semblait disparaître du sang des animaux guéris, tandis que notre *Theileria* y restait présente (1 à 10 parasites pour 1.000 hématies). Cette différence fut supprimée lorsque nos collègues d'Alger constatèrent que *T. dispar* persiste également dans le sang après guérison, mais y est très rare.

Le second caractère était qu'en Algérie on considérait que *T. dispar* ne pouvait être transmise que par une seule espèce de *Hyalomma* (6), déterminée par SENEVET *H. mauritanicum* (7 et 8), et qui n'avait été trouvée qu'en Afrique du Nord. Nous avons montré (9) qu'il s'agissait là d'un malentendu attribuable à la confusion qui régnait à l'époque dans la systématique des *Hyalomma*.

En réalité, *T. dispar* comme notre *Theileria* peut être transmise par plusieurs espèces de *Hyalomma*. La transmission par *H. mauritanicum* est assurément la plus commune en Algérie, mais *H. mauritanicum* est en réalité *H. detritum*, espèce cosmopolite qui se trouve jusque dans les Balkans et en URSS.

En conclusion, il n'existe vraiment aucune différence entre *T. dispar* et la *Theileria* étudiée dans toute l'Asie mineure (10), aux Indes, dans le Caucase (*) et en URSS. Cette *Theileria* étant connue dans ces régions sous le nom *T. annulata* Dschunkowsky et Lühz 1904 (11), nous attribuons ce nom à la *Theileria* iranienne.

Il semble ainsi que la famille des *Theileriidae*, puisse être réduite à trois espèces : *T. parva* d'Afrique du Sud, qui possède des caractères bien distincts, *T. annulata* du bassin méditerranéen d'Asie et d'URSS, enfin l'espèce cosmopolite non pathogène, *T. mutans*.

TRANSMISSION DE « T. ANNULATA » PAR LES « HYALOMMA »

Pour obtenir des animaux d'expérience certainement neufs, nous avons placé dans des étables à l'épreuve des tiques (modèle de l'Institut Pasteur d'Algérie) (6), des vaches sur le point de mettre bas, et préalablement débarrassées de leurs parasites. Les veaux furent laissés dans le box de leur mère depuis leur naissance jusqu'à la fin de l'expérience. En ce qui concerne les tiques, nous avons constamment disposé de nombreux lots, élevés au laboratoire en partant de femelles gravides capturées en Iran ou en d'autres pays.

Ces élevages nous ont permis, non seulement d'étudier à l'abri des erreurs, la transmission de *T. annulata*, mais aussi de faire

(*) Le cas mentionné plus haut, des cinq bovidés du Caucase considérés comme prémunis contre la theileriose, et qui ont fait des accès aigus peu de temps après leur arrivée en Iran, permettrait de penser que les *Theileria* des deux pays sont différentes. En réalité, il fut démontré que ces animaux provenaient d'une région exempte de theileriose, mais n'avaient pas été prémunis.

une révision du genre *Hyalomma*, dont tous les biologistes qui avaient à s'occuper de ces parasites, sentaient la nécessité.

Les espèces iraniennes de *Hyalomma* sont selon la classification que je propose (12) *H. excavatum* C. L. Koch, 1844, *H. savignyi* (Gervais), *H. rufipes glabrum* L. P. Delpy, *H. detritum* P. Schulze, *H. dromedarii* C. L. Koch et *H. brumpti* L. P. Delpy. Sur ces six espèces, les quatre premières ont permis de transmettre expérimentalement la theileriose (14 et 15). Ces quatre espèces existent en Afrique du Nord et l'identité de *H. mauritanicum* Senevet avec *H. detritum* P. Schulze, ne fait aucun doute.

La souche Algérienne (*Theileria dispar*), a été transmise en Iran par *H. detritum* et *H. excavatum*. Quant à la souche Iranienne, elle a été transmise en Iran et en Algérie par *H. detritum* et *H. savignyi* (qui étaient déterminées par SENEVET *H. mauritanicum* et *H. ægyptium*) et par *H. excavatum*.

Le mode de transmission varie avec le nombre d'hôtes nécessaires à l'évolution de l'ixode, mais un fait reste constant, c'est la non transmission du virus, de la femelle infectée à sa descendance. Ce fait a été constaté en premier lieu par EDM. SERGENT et ses collaborateurs en ce qui concerne *H. detritum*, et je l'ai observé chez les autres espèces.

KORNIENKO et SCHMUIREVA (1944) (13) ont signalé que chez *H. turkmenienense* Olenov, 1931, *T. annulata* est transmise par l'œuf de la mère à la larve, mais les deux expériences sur lesquelles se basent les auteurs ne sont pas probantes. Dans la première il se serait écoulé plusieurs mois entre les piqûres des larves présumées infestantes, et l'apparition des *Theileria* chez les sujets piqués. On ne peut donc admettre une relation de cause à effet.

Dans la seconde, la theileriose qui fut transmise ne s'est manifestée que par la présence de « corps theileriens » dans le sang pendant 5 à 6 jours. La tique incriminée, *H. turkmenienense* Olenov, est à mon avis *H. excavatum* C. L. Koch, qui est en Asie mineure le vecteur le plus commun de la theileriose. Or, je n'ai jamais réussi à transmettre *T. annulata* avec des larves de *H. excavatum* issues de femelles infestées.

Les tiques qui évoluent sur deux hôtes s'infestent aux stades larvaire et nymphal, qui se passent sur le même animal, et peuvent infester le nouvel hôte sur lequel elles se fixent à l'état adulte. C'est le cas de *H. detritum* et (en général) de *H. savignyi* et *H. rufipes glabrum*. Les tiques qui évoluent sur trois hôtes s'infestent à l'état larvaire comme à l'état nymphal, et peuvent infester au stade nymphal, comme au stade adulte. C'est le cas de *H. excavatum*.

La fréquence saisonnière de la theileriose dans les divers pays est en relation évidente avec l'évolution des *Hyalomma* qui la

transmettent. Nos collègues de l'Institut Pasteur d'Algérie ont bien étudié le comportement de *H. detritum* (syn. : *H. mauritanicum*), qui évolue sur deux hôtes (6). Leurs conclusions sont dans l'ensemble valables pour les tiques à deux hôtes d'Asie mineure : *H. detritum*, *H. savignyi*, *H. rufipes glabrum*.

L'espèce à trois hôtes *H. excavatum* qui peut infester dès l'état nymphal, constitue un danger du printemps à l'hiver.

Au printemps, sortent de leurs refuges hibernaux, les jeunes adultes avides de nourriture. Ils infestent à coup sûr les animaux neufs qu'ils attaquent, parce qu'ils ont pris leurs repas larvaires et nymphaux au cours de l'automne précédent, époque où le sang de tous les bovidés renferme des *Theileria*. Ces adultes donnent naissance à une génération dont le cycle est bref, et peut venir à termination au cours de l'été. Enfin, dans des circonstances favorables, les adultes gorgés à la fin de l'été donnent une descendance qui hibernera au stade nymphes gorgées ou adultes à jeun. Ainsi les animaux sont constamment exposés aux attaques des stades nymphaux ou adultes, infestants.

RÉCEPTIVITÉ DES BOVINS IRANIENS

Nous avons étudié la réceptivité sur de jeunes veaux élevés à l'abri des tiques, et soumis à l'infestation soit par piqûre de *Hyalomma* expérimentalement infestés, soit par l'inoculation de matériel virulent. Dans ces conditions, 100 o/o des sujets contractent la theileriose, et la mortalité atteint 30 o/o (14). Ces résultats, ne concordent pas avec ce que l'on observe dans les troupeaux, où, comme nous l'avons vu, la theileriose maladie est exceptionnelle.

Nous avons alors réalisé des expériences nouvelles, dans des conditions où l'intervention de l'expérimentateur a été réduite au minimum. Des animaux provenant de régions situées à plus de 2.000 m. d'altitude, et où nous avions fortuitement constaté qu'il n'existe ni *Hyalomma* ni theileriose, ont été transportés à 1.200 m., dans des pâturages voisins de l'Institut et où abondent les *Hyalomma*. Nous avons pu ainsi observer plus de 800 animaux en 4 ans. Les résultats détaillés concernant l'année 1937, ont été publiés en 1946 (14). Les résultats d'ensemble peuvent être résumés comme suit.

En moyenne sur 100 veaux neufs, 35 ont contracté la theileriose dans un délai de 1 mois après leur arrivée dans les pâturages à *Hyalomma*. Nous donnons dans le tableau I, les nombres moyens obtenus en observant pendant 45 jours des lots successifs d'animaux. Lorsque nous écrivons, par exemple, qu'en mai, 10 o/o des animaux

sont infestés, nous voulons dire que sur 100 veaux laissés du 1^{er} au 30 mai dans des enclos infestés, puis passés à d'autres services où ils étaient peu exposés aux piqures des tiques, 10 ont été reconnus atteints de theileriose avant le 15 juin. Nous admettons en effet que la durée maxima de l'incubation est de 15 jours.

TABEAU I. — *Fréquence de la theileriose, et des divers types d'accès theileriens chez des veaux neufs exposés à l'infestation naturelle pendant 1 mois. Pour la définition des différents accès, voir L. P. DELPY 1946 (14).*

Mois	Sur 100 exposés : Infestés	Sur le nombre d'infestés ramené à 100			
		Accès typiques	Accès thermiques	Infections latentes	Mortalité
Mai	10	40	40	20	10
Juin	40	55	31	15	5
Juillet	64	44	18	38	5
Août	55	11	11	78	1
Septembre	38	8	13	79	0
Octobre	19	0	8	92	0
Novembre	20	0	0	100	0

Les accès thermiques seraient passés inaperçus si les températures n'avaient été prises chaque jour. Ils se sont toujours accompagnés de la présence de formes schizogoniques dans les cellules du S. R. E. Les infections latentes n'ont pu être décelées que par des examens de sang journaliers. Nous ne pouvons être très précis en ce qui concerne la présence des formes schizogoniques, parce qu'il était impossible de ponctionner chaque jour la rate ou les ganglions de tous les sujets dont la température était normale. Les formes sanguines apparaissaient insidieusement, et à ce moment, les formes schizogoniques étaient généralement absentes, parfois présentes, mais rares. Les accès typiques, ou thermiques, prédominent au printemps. Les infections latentes, en été, surtout en automne. Nous ne sommes pas en mesure d'expliquer ce phénomène, qui a été discuté dans notre travail de 1946. Remarquons toutefois que les accès typiques s'observent à l'époque où les animaux sont piqués par des tiques à évolution lente (tiques à deux hôtes, ou tiques à trois hôtes ayant passé l'hiver).

Les maladies bénignes au contraire s'observent au cours des mois où pullule *H. excavatum*, dont les nymphes peuvent être infestantes quelques semaines après qu'elles se sont infestées à l'état larvaire. Il pourrait donc y avoir une relation entre la durée de l'évolution du protozoaire chez la tique, et son action pathogène.

PRÉMUNITION DE BOVINS DE RACE ÉTRANGÈRE

Abstraction faite de leur intérêt scientifique, les recherches poursuivies de 1932 à 1939, avaient un objet d'intérêt pratique évident. Le Service iranien de l'élevage, et les producteurs de lait, estimaient nécessaire d'améliorer les races locales par croisement avec certaines races étrangères. Les tentatives de 1935 et 1936 avaient démontré que les reproducteurs étrangers, dont l'importation était difficile et coûteuse, n'avaient que peu de chances d'échapper à la mort. Nos expériences avaient également montré que même à l'intérieur du pays il n'était pas sans danger de déplacer les bovins d'une province à l'autre, et certains sceptiques l'avaient vérifié à leurs dépens. Ainsi, une partie importante du programme agricole national avait dû être différé.

Lorsque nous eûmes acquis la conviction en 1939, que les *Theileria* d'Algérie et d'Asie mineure étaient identiques, et qu'elles prémunissaient l'une contre l'autre, nous prîmes la responsabilité d'une nouvelle tentative d'importation. Cette tentative devait être basée sur la prémunition des animaux, en France, avec le virus-vaccin et par la méthode de l'Institut Pasteur d'Algérie. En effet, nous savions que dès leur débarquement en Asie mineure, les animaux seraient exposés à l'infestation. Ils devaient donc nécessairement être prémunis avant leur embarquement. D'autre part, nous ne disposions pas en Iran de souches modifiées par de nombreux passages, et présentant l'innocuité relative de la souche Kouba de l'Institut Pasteur d'Algérie. Enfin, eussions-nous disposé à Hesarak d'une souche maniable, qu'il eut été impossible de transporter le sang vaccinal en France et de l'utiliser, avant qu'il fut devenu inactif.

Il fut donc nécessaire d'établir un plan d'ensemble très précis, et le succès ne fut possible que grâce à la compétence exceptionnelle de notre collègue et ami A. DONATIEN, qui réussit à prélever et à expédier, au jour et à l'heure prévus le matériel immunisant de virulence convenable.

Malgré de nombreuses difficultés matérielles et des accidents imprévisibles, 48 bovins sur 50 furent prémunis avec succès, et introduits en Iran en septembre 1939.

Les 48 bovins furent placés dans une région où abonde *H. excavatum*, et où la theileriose est endémique, et il ne fut pris aucune mesure sérieuse pour les soustraire aux piqûres des tiques.

Dès le printemps suivant (avril 1940) deux animaux qui n'avaient pu recevoir qu'une dose vaccinale insuffisante firent un accès mortel

de theileriose. Ils peuvent être considérés comme témoins. Tous les autres restèrent en parfaite santé et ont pu être utilisés pour la reproduction, en divers points du pays.

Ainsi, la méthode de prémunition que nous devons aux belles recherches d'EDMOND SERGENT et de ses collaborateurs, A. DONATIEN L. PARROT et F. LESTOQUARD, s'est révélée aussi efficace en Iran qu'en Algérie, malgré des conditions de réalisation exceptionnellement difficiles. Si l'on tient compte que nous ne disposons d'aucun traitement spécifique contre la theileriose, les longues recherches préliminaires qui ont porté sur l'agent pathogène, les arthropodes vecteurs, et les réservoirs de virus, se trouvent justifiées.

RÉSUMÉ

1. La theileriose bovine qui existe sur tout le haut plateau iranien et vraisemblablement dans toute l'Asie mineure au-dessous de 1.500 m. d'altitude, est causée par *Theileria annulata* Dschunkowsky et Lühz, 1904. Cette *Theileria* est identique à *T. dispar* Edm. Sergent, A. Donatien, L. Parrot, F. Lestoquard, E. Plantureux et H. Rougebief, 1924. Les souches d'Asie mineure et d'Afrique du Nord prémunissent les unes contre les autres.

2. *T. annulata* est transmise en Afrique comme en Asie par quatre espèces de *Hyalomma*, à savoir : *H. detritum* P. Schulze (syn. : *H. mauritanicum* Senevet), *H. savignyi* (Gervais), *H. rufipes glabrum* L. P. Delpy, et *H. excavatum* C. L. Koch. La confusion qui régnait dans la systématique des *Hyalomma*, a conduit l'auteur à une révision du genre qui a permis d'appliquer les noms spécifiques à des entités biologiques bien définies. Dans chaque pays, une ou plusieurs de ces espèces joue un rôle prédominant. Leur biologie est en relation étroite avec l'épidémiologie de la theileriose. Dans aucune espèce, *T. annulata* n'est transmise par l'œuf de la mère infestée à sa descendance, et par conséquent les larves ne sont jamais infestantes.

3. Les bovins indigènes sont relativement résistants à l'infestation naturelle et contractent dès leur jeune âge une theileriose bénigne qui leur confère une prémunition définitive. Par contre les bovins d'origine européenne sont très sensibles, et contractent dès leur arrivée en Asie mineure, des infestations graves, le plus souvent mortelles.

4. Quarante huit bovins Européens ont été prémunis en France avec le virus-vaccin de l'Institut Pasteur d'Algérie, et ont été placés en Iran dans une localité où la theileriose est endémique. Deux vaccinés avec des doses insuffisantes sont morts de theileriose.

Les autres ont résisté les années suivantes. L'importation de bovins reproducteurs, considérée comme indispensable, peut être réalisée sous le couvert de la prémunition.

*Institut d'Etat des sérums et vaccins
Hessarek (Iran).*

BIBLIOGRAPHIE

1. SERGENT (EDM.), DONATIEN (A.), PARROT (L.) et LESTOQUARD (F.). — *Etude sur les piroplasmoses bovines*. Edité par l'Institut Pasteur d'Algérie, Alger, 1945.
2. DELPY (L. P.). — Agents pathogènes observés en Iran dans le sang des animaux domestiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1936, 29, pp. 157-161.
3. SERGENT (EDM.) et al. — Etudes expérimentales sur les piroplasmoses bovines d'Algérie. *Annales Inst. Pasteur Paris*, 1924, 38, pp. 273-304.
4. DELPY (L. P.). — Les theilerioses bovines en Iran. *Arch. Inst. Past. Algérie*, 1937, 15, pp. 225-264, et *Arch. Inst. Hessarak*, fasc. 1, pp. 78-117.
5. SERGENT (EDM.) et al. — Parenté des theilerioses bovines iranienne et algérienne démontrée par l'épreuve des prémunitions croisées. *Arch. Inst. Past. Algérie*, 1939, 17, pp. 301-319 et *Etudes sur les piroplasmoses bovines* (voir réf. 1), pp. 486-537.
6. SERGENT (EDM.) et al. — La transmission naturelle de la Theileriose bovine dans l'Afrique du Nord. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1931, 9, pp. 527-595.
7. SENEVET (G.). — Les espèces Algériennes du genre *Hyalomma*. *Arch. des Inst. Pasteur d'Afrique du Nord*, 1922, 2, pp. 392-418.
8. SENEVET (G.). — *Hyalomma mauritanicum* et *H. lusitanicum*. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1928, 6, pp. 35-41.
9. DELPY (L. P.). — Révision par des voies expérimentales du genre *Hyalomma*. *Ann. de parasitologie*, 1946, 24, pp. 267-293.
10. SERGENT (EDM.) et al. — Theilerioses bovines de l'Afrique du Nord et du proche Orient. *Arch. Inst. Past. Algérie*, 1935, 13, p. 472 et 1937, *ibid.*, 15, pp. 58-69.
11. DSCHUNKOWSKY et LÜHZ. — Die Piroplasmosen der Rinder. *Centralbl. Bakt. I, Abt.*, 1904, 35, p. 486.
12. DELPY (L. P.). — Révision par des voies expérimentales du genre *Hyalomma*. 2^e partie. A paraître dans les *Annales de parasitologie*, 1949.
13. KORNIENKO et SCHMUIREVA. — *Veterinaryia*, 1944, 26, p. 44.
14. DELPY (L. P.). — Nouvelles recherches sur la theileriose bovine pathogène en Iran. *Arch. Inst. Hessarak*, 1946, fasc. 4, pp. 79-107.
15. DELPY (L. P.). — Nouvelles recherches sur la theileriose bovine pathogène en Iran. *Suite. Ibid.*, 1947, fasc. 5, pp. 14-32.
16. ADLER et MUHAMMAD (FELDMAN). — *Refuah Veterinarith*, 1946, 3, pp. 91-94.
17. ADLER et MUHAMMAD (FELDMAN). — *Parasitology*, 1948, 39, pp. 95-101.

NOTIONS NOUVELLES SUR LE TRAITEMENT DE L'AMIBIASÉ INTESTINALE

Par M. MONNEROT-DUMAINE (*)

Trois années de surexpertises au Centre de Réforme de Paris, au cours desquelles nous avons interrogé chaque amibien sur les traitements qu'il a subis, nous ont permis de constater qu'il n'était pas superflu d'attirer à nouveau l'attention des praticiens sur les récents progrès de la thérapeutique anti-amibienne.

D'autre part, comme en 1914-1918, et à une plus grande échelle encore, l'amibiase a été une grande cause de morbidité des armées pendant la dernière guerre et une grande cause d'invalidité et de réforme; en outre, elle a été largement disséminée, redevenant ainsi une maladie à peu près cosmopolite, si bien qu'il y a peu de praticiens qui n'aient l'occasion d'en voir dans leur clientèle.

Non seulement l'amibiase a été fréquente et répandue en 1939-1945 (elle a été fréquente dans les camps de prisonniers et de déportés en Allemagne et en Pologne), mais elle a été parfois d'une haute gravité: on a observé, en particulier dans les camps de prisonniers faits en Malaisie par les Japonais, des dysenteries amibiennes chroniques ulcéreuses et cachectisantes rarement observées.

Il faut combattre le concept: *amibiase* = *émétine*, *longtemps émétime*. Que d'amibiens chroniques, anciens, porteurs de quelques rares kystes, parfois même déparasités mais encore colitiques se voient à répétition, pendant des années, assaillis de séries d'émétine par les divers médecins qu'ils ont consultés! Or, l'émétine est dangereuse.

Dangers de l'émétine. — Certes l'émétine est un des meilleurs amoebicides ainsi que des recherches expérimentales nouvelles viennent de le confirmer (1) mais son indice thérapeutique est très faible, la dose thérapeutique étant très voisine de la dose toxique.

Aux accidents d'intoxication ou d'intolérance bien connus de l'émétine: névrite, débâcle intestinale, néphrite, asthénie, tachycardie, hypotension, sphacèle ischémique des membres, et sur lesquels il est superflu de revenir, s'ajoutent encore les troubles myocardiques bien mis en évidence par l'étude électro-cardiographique qu'en ont fait DACK et MOLOSHOK (6). Dans les observations

(*) Séance du 12 janvier 1949.

de ces auteurs, les anomalies des tracés sont apparues une à deux semaines après le début du traitement et ont persisté des mois. Pour ces auteurs la tachycardie est un des signes d'intoxication (disons d'intolérance) les plus fréquents; mais la diarrhée, la fatigue, la dyspnée d'effort, le tremblement, l'état vertigineux sont aussi des symptômes alarmants, aussi conseillent-ils : 1° de faire un électrocardiogramme aux malades parvenus à la dose totale de 0,30 gr.; 2° de limiter les cures au total de 0,30-0,42 gr., dose qui serait aussi active que des cures plus prolongées; 3° de ne jamais faire d'émétine aux cardiaques.

Pour notre part nous pensons qu'il y a parfois un véritable syndrome du malade soumis de longue date à des cures répétées d'émétine : c'est un sujet pâle, perpétuellement asthénique, hypotendu, essoufflé et tachycardique au moindre effort, manquant de tonus, d'allant, de joie de vivre, de résistance. Il est sujet à des vertiges. Il a fréquemment de la diarrhée (même en dehors de toute infestation amibienne). Sa force physique est diminuée. Les masses musculaires sont un peu atrophiées, les réflexes tendineux sont faibles. Bien souvent d'ailleurs, c'est en pure perte que les cures répétées d'émétine ont été faites chez des sujets ne présentant plus que des kystes, ou ne présentant ni amibes, ni kystes, et parfois même chez des sujets auxquels depuis de longues années on n'a plus demandé d'analyses.

Non contents de ces méfaits de l'émétine sous-cutanée, certains auteurs n'hésitent pas à utiliser la voie intraveineuse.

Nous pensons qu'il y a mieux à faire.

Remarque générale. — Pendant longtemps la thérapeutique anti-amibienne a été empirique; les essais des médicaments ne pouvaient être que cliniques et aucune expérimentation précise ne pouvait être faite. Actuellement des procédés ont été mis au point permettant de mesurer l'action anti-amibienne des médicaments. Grâce aux cultures d'amibes on peut étudier les actions *in vitro*.

In vivo on peut utiliser le chat (inoculation par la voie intestinale haute après laparotomie), les singes naturellement infectés par *E. histolytica* ou bien de jeunes rats de 20-30 g. inoculés par voie intracœcale. Les médicaments à essayer sont donnés en mélange avec les aliments ou bien administrés par tubage gastrique.

Emétine buccale. — Nous mentionnerons d'abord des traitements déjà vieux, tels que l'émétine buccale. Nous ne le ferions pas si nous écrivions pour des médecins anglo-saxons, familiarisés depuis longtemps avec l'E. B. I. ou iodure double d'émétine et de bismuth (Du Mez, 1916) et pour qui la cure de 0,12 à 0,18 gr. par jour pendant 10 jours est un « routine treatment ». Il faut rappeler que cette méthode est très active; beaucoup d'auteurs anglais ont

proclamé qu'il était impossible de s'en passer ; PH. MANSON soutient que l'E. B. 1. donne des résultats « beaucoup plus durables que ceux des injections d'émétine » ; les inconvénients de l'iodure double si pénibles qu'ils soient (nausées, salivation) sont inférieurs à la toxicité de l'émétine parentérale. Par voie buccale on peut obtenir, au niveau de la muqueuse recto-colique, une concentration qu'on n'obtient pas par les injections.

D'ailleurs au lieu d'iodure double on peut utiliser le periodure d'émétine, moins toxique, et surtout l'émétine elle-même en capsules ou en pilules gluténisées destinées à ne s'ouvrir qu'assez bas dans le tube digestif afin d'éviter les phénomènes d'irritation gastrique. Déjà en Egypte pendant la guerre de 1914-1918, WENYON et O'CONNOR donnaient, pendant 12 jours : le matin 0,06 d'émétine sous la peau et 0,03 gr. d'émétine en capsules chaque soir. Actuellement plusieurs auteurs américains utilisent des pilules préparées spécialement pour résister à la digestion pendant 3 à 4 heures. La maison Lilly fabrique de telles pilules (enseals Lilly) dosées à 0,02. SHRAPNEL, JOHNSON et SANDGROUND (20) ont noté que les accidents d'intolérance étaient rares (vomissements sans nausées) et encore étaient-ils dus, semble-t-il, à des pilules fissurées. Ils ont donné : soit trois pilules de 0,02 par jour pendant 12 jours, soit 6 pilules par jour pendant 6 jours, soit même des dosages plus élevés. Les résultats ont été très satisfaisants. Sur 20 malades, 13 n'étaient plus parasités après la première cure.

SHRAPNEL est revenu sur la question dans un excellent mémoire (21) pour insister sur l'absence de manifestations toxiques et pour préciser l'action de l'émétine buccale. Les amibes ont disparu le 3^e jour chez ses malades, mais les kystes persistèrent plusieurs jours encore ; les ulcérations rectales cicatrisèrent ; chez un malade des ulcérations persistèrent mais cédèrent à la sulfadiazine. Il revit ses malades après quelques mois ; sur 5 enfants, tous étaient guéris ; sur 25 adultes, 19 furent suivis de 2 à 9 mois, il n'y eut qu'un échec. Nous devons noter ces enseignements et « reconsidérer » favorablement la thérapeutique éméтинienne buccale.

Dérivés synthétiques de l'émétine. — Il était logique d'essayer, par les moyens expérimentaux que nous avons évoqués plus haut, l'activité de corps chimiques synthétiques, voisins de l'émétine. Une série de chimistes et de médecins anglais se sont attelés à cette recherche (8), (9), mais leurs efforts conjugués ont été vains jusqu'à présent ; ils ont créé et essayé sur le rat de nouveaux corps qui rentrent dans la série des diamines secondaires de la série phénylalkylamine répondant à la formule générale :

Ph. R. NH. R. NH. R. Ph.

dans laquelle Ph représente un anneau benzénique, et R une chaîne de groupements CH_2 . Certains de ces composés se révélèrent actifs *in vitro* et *in vivo*, mais jamais autant que l'émétine et plusieurs se montrèrent irritants.

Par ailleurs les espoirs que le I = 10 bis (di-n-amylamino) décane avait donné à PYMAN en 1937 par sa très haute activité *in vitro* ont été déçus par les nouvelles recherches entreprises sur les dérivés de ce corps par l'équipe dont nous avons parlé. Ils sont parfois très actifs *in vitro* mais le sont très peu *in vivo*.

Les antibiotiques. — Logiquement les antibiotiques n'ayant *in vitro* aucune action sur les amibes (12) ont pouvait s'attendre à leur échec complet dans l'amibiase intestinale. Or on a constaté qu'il n'en était pas ainsi : par leur action sur l'infection associée, les antibiotiques donnent de bons résultats dans l'amibiase aiguë ou chronique. Le rôle de l'infection associée est en effet plus important qu'on ne le pense généralement ainsi qu'en témoignent en particulier la présence occulte de pus dans les selles des amibiens chroniques à rechutes et la rougeur diffuse de la muqueuse sigmoïdienne autour des ulcérations amibiennes. La colite bactérienne secondaire s'oppose à l'éradication de l'amibiase. Cette colite peut même persister après disparition de l'amibiase.

En 1938, R. DESCHIEUX a démontré expérimentalement chez le chat la participation importante de la flore bactérienne associée à l'amibe dans le pouvoir pathogène des souches d'amibes dysentériques.

En 1945, HARGREAVES obtint de bons résultats dans l'amibiase au moyen de la pénicilline associée au succinylsulfathiazol. En 1946, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, BLANC et SIGUIER (4) rapportèrent les très bons résultats qu'ils avaient obtenus dans le traitement des amibiases chroniques et à rechutes par l'association à l'émétine de la pénicilline et des sulfamides. En 1947, RAIL a vanté les bons effets de la sulfapyridine (19).

Enfin, WRIGHT et COOMBS ont non seulement confirmé l'heureuse action des traitements associant les antibiotiques (pénicilline et succinylsulfathiazol) au traitement amœbicide (E. B. I., quinoxyl, carbarzone), mais encore leur minutieuse étude laisse penser que les guérisons sont plus complètes et plus définitives (24).

La bile. — Fort peu connu encore est le traitement par la bile que nous avons préconisé en 1943 (16). Nous avons remarqué depuis longtemps qu'un amibien qui présentait une débâcle de selles bilieuses voyait sa dysenterie tourner court. D'autre part, le sulfate de soude et le calomel, tant utilisés avant l'émétine, sont d'excellents médicaments cholérétiques. Les victimes de l'amibiase sont très souvent des sujets en état de meioprégie hépatique, d'in-

suffisance biliaire. Cela nous incita à essayer l'administration de bile aux amibiens. Nos résultats furent très satisfaisants. L'extrait de bile à l'alcool fraîchement préparé, réparti en pilules molles nous a paru un bon médicament de l'amibiase. On peut donner chaque jour 6 pilules de 0,20 d'extraits de bile du Codex, pendant 4 à 8 jours. La bile paraissant réveiller parfois les coliques, il est bon de prescrire en même temps un médicament antispasmodique. Nous avons déparasité avec la bile des sujets qui avaient déjà subi divers autres traitements sans succès. Cette méthode fort simple nous paraît un sérieux appoint dans la thérapeutique de l'amibiase et mérite d'être plus utilisée (17).

Le kurchi et la conessine. — De longue date l'usage de l'écorce de kurchi (*Holarrhena antidysenterica*) était connu dans les Indes. BURROUGH WELLCOME en fabrique depuis longtemps un extrait dont on prescrit 2 à 4 g. par jour. WHIFFEN AND SONS avaient préparé un alcaloïde, le chlorhydrate de kurchinine, pour l'usage tant parentéral qu'oral. Les médecins anglais ont eu aussi à leur disposition l'anabine ou iodo-bismuthate de kurchi qui renfermait (ou prétendait renfermer) toutes les alcaloïdes de la plante. Tous ces produits ont donné des résultats discordants. Si MAJUMDAR (13) conclut à la supériorité du kurchi sur l'émétine, d'autres auteurs comme PAYNE, ADAMS RAIL (19) ne lui reconnaissent pas une activité bien nette ni durable.

Mais de récentes recherches d'auteurs français (7, 23, 25, 26) ont apporté des enseignements d'un haut intérêt. D'une plante d'A. O. F., le séoulou (*Holarrhena africana*), sœur du kurchi, ils ont extrait la conessine. La conessine paraît très active tant dans les formes aiguës que chroniques de l'amibiase, administrée sous la forme de cachets de 0,10 de bromhydrate de conessine (en moyenne 5 cachets par jour pendant 10 jours). (Le bromhydrate paraît préférable au chlorhydrate car ce dernier produit donne quelques phénomènes d'excitation et de l'insomnie).

Et, fait de la plus haute importance s'il se vérifiait, le produit paraît actif (toujours par voie buccale) dans l'amibiase hépatique (23, 26).

De nouvelles recherches sont actuellement en cours et sans partager la position de DURIEUX, TRENOUS et TANGUY qui se demandent si l'émétine sera détrônée par la conessine, on peut souhaiter que l'amibiase, affection chronique, rebelle, souvent décevante, trouve dans la conessine un nouveau remède spécifique.

Protection de la muqueuse colique. — Il faut traiter la muqueuse colique et ne pas penser qu'à l'amibe.

De ce point de vue, nous nous sommes toujours bien trouvé de l'usage du sous-nitrate de bismuth, non pas à la dose constipante classi-

que (1,50-2,50), mais à la dose de *pansement intestinal laxatif* (20 g.), tel que R. BENSUADE l'a préconisé dans les états colitiques. DEEKS et JAMES, dans les dysenteries aiguës, ont donné la dose formidable de 180 g. toutes les trois heures. Le bismuth est un excellent adjuvant des traitements de l'amibiase, et cela on ne le dit presque jamais. Non seulement il panse les muqueuses mais il diminue les spasmes, il calme l'irritation due au yatrène (mixiode) et celle encore assez fréquente due à l'émétine ou au stovarsol ; enfin il est laxatif à fortes doses. On peut l'administrer au cours des poussées aiguës, en particulier en association avec le stovarsol et avec un antispasmodique.

Nous avons utilisé, vis-à-vis de la muqueuse, l'uzara quand on pouvait s'en procurer à cause de son effet sédatif remarquable sur le sigmoïde, puis la papavérine :

Papavérine.	0,03 ou 0,04 g.
Acide acétylphénylarsinique	0,15 à 0,18 g.
S. N. de bismuth pour un paquet, 3 par jour.	7 g.

Mais c'est surtout dans les états chroniques que le bismuth (20 g.) est précieux. N'oublions pas que beaucoup d'anciens amibiens n'ont plus d'amibes ; il n'ont plus, en fait, qu'une colite chronique fermentative ou spasmodique. Nous avons appelé l'attention sur l'importance de ces colites post-amibiennes dans un article de la *Revue Française du Moyen-Orient* (15). De tels malades ne tirent aucun bénéfice de l'émétine et se trouvent très bien du sous-nitrate de bismuth. Lorsqu'il s'agit de constipation spasmodique, nous associons le bismuth, la paraffine et un mucilage avec des résultats brillants. Les résultats du bismuth ainsi associé ou pur sont si bons chez la plupart des anciens amibiens, qu'ils soient encore parasités ou non parasité, que nous nous étonnons que cette thérapeutique ne soit pas plus vantée et plus largement employée.

Cette protection de la muqueuse que réalise le bismuth peut être recherchée aussi par le goutte à goutte glucosé selon la méthode qu'EPFINGER a fait préconisée dans les colites (11).

Thioarsénites. — Le dernier mot n'avait pas été dit par l'arsenic avec l'acide oxyacétylphénylarsinique (stovarsol). On sait le succès auprès des médecins américains, de l'acide carbamino-phénylarsinique (carbarsone) qui paraît moins toxique que le stovarsol et que l'on emploie aux mêmes doses.

Reprenant par les moyens expérimentaux (action *in vitro* sur les cultures, action chez le singe, distribution de l'arsenic dans les tissus) l'étude du carbarsone, ANDERSON avec divers collaborateurs (1 et 2) ont trouvé des dérivés trivalents du carbarsone doués d'une haute valeur thérapeutique ; ce sont l'oxyde de carbarsone et ses dérivés dithiocarboxyméthylque et dithiocarboxyphénylique ; ces 2 derniers sont des dithio-dérivés.

Dérivés iodés de la quinoléine. — Il est impossible de faire une revue du traitement de l'amibiase sans faire à nouveau l'éloge des dérivés de la quinoléine. Il est maintenant avéré que ces dérivés sont des anti-amibiens de premier plan. Il est indiqué de les pres-

crire au décours de la poussée aiguë, ainsi que dans les cas chroniques et chez les porteurs de kystes. Nous pensons que les amibiens qui ont reçu des cures sérieuses d'acide iodoxyquinoléinesulfonique (yatrène allemand, mixiode français et plusieurs autres préparations) ont beaucoup moins de risques de passer à la chronicité que les autres amibiens. L'entérovioforme (iodochloroxyquinoléine), est, on le sait, largement utilisé aussi, et sa moindre action irritante et laxative est fort appréciée mais nous n'oserions pas affirmer qu'il est aussi actif que le premier dérivé.

Le dernier produit de la série est la di-iodo-hydroxyquinoléine qui paraît un médicament de valeur, dépourvu aussi d'action irritante. Il est commercialisé en Angleterre sous le nom de « Dihaloquin », en comprimés de 0, 21 gr.

N'omettons pas de souligner l'importance des applications rectales de ces dérivés sous la forme de pansements rectaux.

Iodoforme. — Les dérivés iodés de la quinoléine ne sont pas les seuls produits iodés qui soient doués d'une action amibienne. Or, ils sont d'un prix de revient élevé qui interdit leur usage en grand dans les collectivités indigènes. Cela souligne l'intérêt des essais pratiqués par RADNA avec l'iodoforme, produit bon marché (18). Cet auteur, utilisant la technique de CASTELLANI et SCOTTI, donne l'iodoforme en petites capsules de gélatine (contenant 0,05 de produit), chacune renfermée dans une capsule beaucoup plus grande contenant du bicarbonate de soude. Il a traité 18 porteurs de kystes dysentériques en administrant une capsule le premier jour, 2 capsules le deuxième jour, 4 capsules le troisième jour puis 6 capsules par jour jusqu'au 14^e jour. On fait une nouvelle série après un arrêt d'un mois. 12 des patients furent débarrassés des kystes après la première série, 4 autres après la deuxième série; il n'y eut donc que 2 échecs.

Acide trilactique. — L'acide lactique, même en solution faible à 1 0/00, inhibe la multiplication des protozoaires y compris les amibes. Malheureusement il est absorbé dans le grêle et n'atteint le gros intestin qu'en faible quantité. Aussi SOKOLOFF (22) a-t-il recherché une forme moins absorbable d'acide lactique. L'acide trilactique qui se dissout très lentement dans l'eau paraissait indiqué. Chez le rat il fait disparaître les kystes d'amibes en 7 jours et définitivement semble-t-il. Des essais ont été faits par SOKOLOFF chez l'homme et spécialement chez des amibiens qui avaient été traités sans succès par l'émétine ou l'iodoxyquinoléine. L'auteur dit avoir eu des résultats fort satisfaisants. Sur 62 amibiens aigus ou chroniques il compte par ce seul traitement 36 guérisons complètes et 15 améliorations notables. Il n'eut que 11 échecs.

Rôle du terrain. — Depuis longtemps convaincu de l'importance du terrain dans l'éclosion de l'amibiase et dans sa persistance, nous avons été heureux de voir que cette notion presque méconnue a fait récemment des progrès. Nous l'affirmons : un organisme sain, non débilité, bien nourri, sans insuffisance hépatobiliaire a infiniment moins de chances d'être contaminé qu'un organisme carencé, impaludé, hépatique. Les dysenteries graves observées dans les camps de prisonniers en Asie ne devaient pas toute leur gravité à l'absence de médicaments mais bien aux

lamentables conditions hygiéno-diététiques dans lesquelles vivaient ces malheureux Anglais prisonniers des Japonais en Malaisie. On a parlé d'une vitamine M, présente dans la levure et le foie cru, dont l'absence dans l'alimentation exposerait aux dysenteries. En fait, le rôle des carences complexes paraît important. Dans l'ignorance actuelle des facteurs anti-dysentériques exacts, il faut, pour se prémunir de l'amibiase, se méfier des régimes trop restreints. Par hantise de la maladie, des coloniaux se privent de crudités et finissent quand même par contracter la dysenterie. Qu'ils désinfectent les crudités, mais qu'ils ne s'en privent pas. Une fois la maladie contractée, qu'on se méfie des diètes sévères, qu'on évite surtout ces régimes de féculents qui mènent à la côlité fermentative.

Chirurgie de l'amibiase intestinale. — Lorsqu'on a délivré ces Anglais de Malaisie dont nous parlions à l'instant et qu'on a prodigué des soins multiples à ces cachectiques atteints de formes invétérées d'amibiase, on a souvent constaté l'inefficacité de toutes les drogues et en premier lieu l'impuissance de l'émétine vis-à-vis d'eux. Ces côlons, infestés, surinfectés, irrités et ulcérés, il fallait les mettre au repos par une dérivation des matières. Il s'est bientôt avéré que la meilleure intervention était l'iléostomie. Elle donne de bons résultats, immédiats et lointains. Les traitements médicaux ont pu, ensuite, faire sentir leur action, et un nombre élevé de malades ont pu s'améliorer notablement ou même guérir. Il faut donc penser à l'iléostomie dans les amibiases anciennes, cachectisantes.

En résumé. — Nous pensons qu'il faut restreindre la part considérable qu'occupent actuellement les injections d'émétine dans le traitement de l'amibiase intestinale par le praticien.

Cette restriction doit se faire au profit : 1° de *médications nouvelles* dont la valeur a été démontrée dans les dernières années (antibiotiques, bile, acide trilactique, thioarsenites); 2° de *médications anciennes* dont la valeur est apparue à l'usage (émétine buccale, sous-nitrate de bismuth), ou dont la valeur a été multipliée par un nouveau *modus faciendi* (conessine, extrait de kurchi).

La place des dérivés iodés de la quinoléine reste importante.

RÉFÉRENCES

1. ANDERSON (H.) JOHNSTON (H. G.) et HANSEN (E. L.). — *Am. J. trop. med.*, 1947, 27, p. 153.
2. ANDERSON (H.), HANSEN (R. L.), SAH (P. P. T.) et CAFISO (J. R.). — *J. Pharm. and Experim. Therap.*, 1947, 91, p. 112.
3. BENHAMOU, ALBOU et LÉONARDON. — A propos du traitement de l'amibiase intestinale par l'association pénicilline-sulfaguanidine-émétine. *Algérie méd.*, 1947, octobre, 50, n° 8, p. 608.
4. BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — Le traitement des amibiases chroniques et à rechutes par l'association pénicilline émétine-sulfamides. Premiers essais thérapeutiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1946, nos 26, 27, et 28.
5. CONAN (N. J.). — Chloroquine in amœbiasis. *Amer. Journ. of trop. Med.*, janvier 1948, 28, n° 1, p. 107.

6. DACK (S.) et MOLOSHOK (R. E.). — Cardiac manifestations of toxic action of emetine hydrochloride in amœbic dysentery. *Arch. of intern. medic.*, 1947, février, 79, n° 2, p. 228.
7. DURIEUX (C.) TRENOUS (J.) et TANGUY (F.). — Essais préliminaires dans le traitement du paludisme et de l'amibiase intestinale. L'émétine sera-t-elle détrônée par la conessine ? *Médecine Tropicale*, VII, 1948, janvier, n° 1, p. 7.
8. GOODSON (J. A.), GOODWIN (L. G.), GORVIN (J. H.), GOSS (M. D.), KIRBY (K. S.), LOCK (J. A.), NÉAL (R. A.), SHARP (T. M.), et SOLOMON (W.). — Amines derived from emetine. *Brit. Journ. of Pharmacol.*, 1948, mars, 3, n° 1, p. 49.
9. — Variants of Bis (diamylamino) decane. *Ibid.*, p. 62.
11. HOLLER (G.) et ZAJITSCHK (R.). — Méthode pour stériliser les porteurs de germes amibiens et bacillaires. *Wien med. Woch.*, 1946, 15 janvier, 96, n°s 1-4, p. 2.
12. KNOLL (ELTA) et HOWELL (KATHARINE). — In vitro effect of penicillion *Endamoeba histolytica*. *Arch. of Pathology*, 1946, déc., 42 n° 6, p. 594.
13. MAJUMDAR (AKHIL RANJAN). — The use of standardized preparation of alkaloids of kurchi in amœbic dysentery. *Indian Med. Gaz.*, 1930, févr., 65, n° 2, p. 80.
14. MANSON-BAHR (P.) et MUGGLETON (W. J.). — The response of intestinal amœbiasis to diodoquin treatment. *J. Trop. Med. et Hyg.*, 1948, février, 51, n° 2, p. 23.
16. MONNEROT-DUMAINE (M.). — Un nouveau traitement de l'amibiase : la bile. *Revue méd. française du Moyen-Orient*, juillet 1943, p. 544.
17. MONNEROT-DUMAINE (M.). — Le traitement de l'amibiase par la bile. *Soc. de Méd. et Hyg. trop.*, séance de décembre 1946 (non éditée).
18. RADNA (R.). — Sur le traitement de l'amibiase par l'iodoforme. *Annales de la Soc. Belge de Méd. trop.*, 1945, décembre, 25, n° 3/4, p. 219.
19. RAIL (G. A.). — A comparative study of the therapeutic effects of some of the drugs used in treatment of amœbic dysentery. *Journ. of trop. Med. and Hyg.*, 1947, janv., 50, n° 1, p. 3.
20. SHRAPNEL (B. C.), JOHNSON (C. M.) et SANDGROUND (J. H.). — Oral emetine in the treatment of intestinal amebiasis. A preliminary report. *Amer. Journ. of Trop. Med.*, 1946, may, 26, n° 3, p. 293.
21. SHRAPNEL (B. C.). — Oral emetine in the treatment of intestinal amebiasis. *Amer. Journ. Trop. Med.*, 1947, sept., 27, n° 5, p. 537.
22. SOKOLOFF (B.). — New aspect in treatment of amebiasis. *Rev. of Gastroenterology*, 1945, nov., déc., 12, p. 425.
23. TANGUY (F.), ROBIN (CH.) et RAOULT (A.). — Nouveaux essais de traitement de la dysenterie amibienne par le chlorhydrate de conessine. *Médecine Tropicale*, VIII, 1948, janvier, n° 1, p. 12.
24. WRIGHT (A. W.) et COOMBS (A. E. R.). — Treatment of amœbic dysentery. *Lancet*, 1948, février 14, p. 243.
25. CROSNIER, MERLE, BERNIER, MOLINIER et TABRESSE. — Traitement de l'amibiase par les extraits d'*Holarrhena africana*. *Bull. Acad. de Médecine*, 24 mai 1948.
26. LAVIER (G.) CROSNIER (R.) et MERLE (R.). — Le traitement de l'amibiase par la conessine. *Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 1948, n° 9-10.

**ESSAIS DE TRAITEMENT DE LA FILARIOSE
A *WUCHERERIA BANCROFTI* VAR. *PACIFICA*
PAR LE 1-DIÉTHYL CARBAMYL, 4-MÉTHYL PIPÉRAZINE,
A TAHITI**

Par H. GALLIARD et R. MILLE (*)

REGINALD HEWITT en 1947, à New-York essayant le pouvoir filaricide de 120 composés non métalliques sur la filaire du « Cotton rat », *Litosomoides carinii*, constata qu'un composé de la pipérazine, commercialisé sous le nom d'*Hétrazan* avait un pouvoir remarquablement sélectif sur les microfilaires qui disparaissaient rapidement et aussi sur les vers adultes.

Ce produit fut essayé sur l'homme, à Porto-Rico, par SANTIAGO STEVENSON, J. O. GONZALEZ et R. HEWITT. L'action du produit fut confirmée. STEFANOPOULO et SCHNEIDER (1948) ont montré ses effets dans les cas de filariose à *Loa-Loa* (**).

Les essais faits à Tahiti ont commencé dans le dernier trimestre de 1947 et au cours de l'année 1948. Ils ont porté sur deux groupes de malades. D'abord sur un certain nombre de consultants de Papeete ou des districts qui se sont présentés au laboratoire et ont été trouvés porteurs de microfilaires. Ensuite sur les habitants d'une paroisse du district de Paea également porteurs de microfilaires.

I. *Action immédiate de l'hétrazan sur les microfilaires.* — Les essais ont été faits avec la dose maxima recommandée : par voie orale, 2 mm. par kilogramme de poids, 3 fois par jour pendant 7 jours sauf dans le cas VI. Les microfilaires ont été dénombrées avec une pipette calibrée à 20 mm³ :

	I	II	III	IV	V	VI
	—	—	—	—	—	—
Nombre initial de microfilaires dans 20 mm ³ de sang . . .	62	50	63	155	62	250
Après 6 heures de traitement.	9	14	11	44	8	85
Après 24 heures »	4	20	28	49	5	4
Après 48 heures »	0	9	9	10	4	1
Après 3 jours »	0	1	8	5	3	3
Après 4 jours »	0	1	3	3	0	2
Après 6 jours »	0	1	0,5	1	0,5	2,5
Après 7 jours fin traitement . .	0	1	1,5	1	0	1

(*) Séance du 12 janvier 1949.

(**) Nous avons eu à Papeete l'occasion de traiter un cas de *Loa-Loa*, importé d'Afrique. Après la prise de 3 comprimés d'hétrazan de 100 mg., le nombre de microfilaires est tombé de 155 à 0 ; une filaire est apparue, vers la 30^e heure, sous la peau de la face externe du bras gauche, s'est immobilisée vers la 48^e heure, et s'est résorbée progressivement. Le 5^e jour le taux de l'éosinophilie était passé de 9 à 38 o/o.

L'action est donc extrêmement rapide. La chute du nombre de microfilaires n'est pas fonction de sa valeur initiale, ni fonction de la dose. Dans le cas VI malgré une faible dose et un nombre élevé de microfilaires, le chiffre est descendu à 1 après 48 heures. Un seul comprimé de 50 mgr. réduit le nombre de 250 à 85 en 6 heures; avec un deuxième comprimé : 28, la 14^e heure; avec le quatrième, 2 microfilaires, 24 heures après le début du traitement. Le traitement a été arrêté le 3^e jour à 24 heures. Le 9^e jour, le nombre des microfilaires est remonté à 6 pour 20 mm³ de sang.

Dans les autres cas la stérilisation s'est produite dans les jours qui ont suivi le traitement.

96 malades ont été traités dont 46 dans le district de Paea. 31 n'ont pu être suivis que pendant quelques jours après la fin du traitement, 65 ont été réexaminés périodiquement pendant 4 mois.

Cependant le manque de médicament nous a obligés à adopter pour ces 96 malades une posologie relativement faible soit 25 mgr. 3 fois par jour pendant 4 jours, et 50 mg. 3 fois par jour pendant les 3 derniers jours.

Les résultats ont été les suivants :

— Nombre de stérilisations obtenues en fin de traitement.	84	soit	87,5	o/o
— Réduction importante du taux de la microfilariose sanguine (1 à 5 microfilaires par 20 mm ³ de sang capillaire)	12			
— Total des améliorations immédiates	96	soit	100	o/o
— Récidives légères après un seul traitement (1 à 10 microfilaires par 20 mm ³ de sang).	40	soit	47,6	o/o
— Récidives importantes 4 mois après un seul traitement (10 à 30 microfilaires par 20 mm ³ de sang)	12	soit	14	o/o
— Stérilisation persistant 4 mois après un seul traitement.	13	soit	15,4	o/o

L'avantage du médicament est que les microfilaires ne semblent pas rendues résistantes. Ceci permet de traiter les rechutes.

— Traitements des récidives	12
— Stérilisations obtenues	12
— Stérilisations persistant 2 mois après le deuxième traitement	3
— Récidives légères après deux traitements (1 à 5 microfilaires).	9

Ces résultats montrent l'extrême sensibilité des microfilaires au produit utilisé. Si des résultats meilleurs ont été obtenus à Porto-Rico par les auteurs précités c'est que les doses maximum ont été utilisées pendant une période assez longue.

Notre but était, pour les commodités d'un traitement de masse, de ne pas dépasser 7 jours. Nous avons essayé aussi, sur des infestations faibles, de traiter pendant 3 jours avec une dose journalière. Mais d'une part avec des doses doubles les réactions, chez

les sujets jeunes, ont été par trop violentes, et d'autre part la stérilisation n'a pu être obtenue avec des doses moindres.

Notons que dans leur dernier rapport sur le traitement de la filariose à Sainte-Croix, S. HARDY, R. HEIWITT et leurs collaborateurs, ont observé avec 100 mg. 1 fois par jour pendant 5 jours ont obtenu une réduction de 40 à 100 0/0 du nombre des microfilaires un mois après le traitement, avec 100 mg. 3 fois par jour, 6 jours : 80 à 100 0/0 ; 100 mg. 3 fois $\times$ 3 jours : 80 à 100 0/0 (traitement surveillé) ; 100 mg. 5 fois $\times$ 7 jours : 100 0/0 (sauf 1 cas sur 9).

Il convient également de noter que les résultats varient du tout au tout suivant que le traitement a été surveillé ou non. C'est un inconvénient, parmi des avantages indiscutables du traitement par voie buccale.

II. *Mécanisme de l'action.* — Nous avons cherché à saisir par quel mécanisme se produisait la disparition des microfilaires.

1° Il n'y a pas disparition périodique à un moment quelconque du nyctémère. La filariose reste apériodique pendant comme avant le traitement.

2° Il n'y a pas rétention des microfilaires dans la circulation profonde. Nous avons pu nous en rendre compte en examinant le sang d'organes, au cours d'interventions quelconques, de malades ayant été stérilisés par le traitement.

3° L'action *in vitro* de l'hétrazan sur les microfilaires ne nous a pas parue effective. Mais il est évident qu'il existe une action léthale *in vivo*. Nous n'avons jamais vu de microfilaires en voie de dégénérescence en cours de traitement. Mais sur des frottis faits d'heure en heure on trouve des images de la taille d'une larve se colorant en bleu pâle par le giemsa, mais inorganisées, et il n'est pas possible d'en préciser la nature.

Si les larves étaient simplement tuées et désintégrés, comment s'élimineraient-elles ? Y a-t-il une lyse de larves ? Mais on conçoit avec peine qu'un produit assez actif pour lyser des microfilaires de 300 μ de longueur, enrobées de chitine, et dont le nombre peut atteindre 50 millions dans le sang total pour une infestation moyenne, soit sans effet sur le foie et le rein. Bien qu'aucun phénomène de phagocytose ne puisse être mis en évidence, dans le sang périphérique tout au moins, la disparition des larves ne peut être due qu'à une action du système réticulo-endothélial dont le mécanisme n'a pas encore été élucidé.

Rechutes. — Le phénomène des rechutes est également difficile à interpréter. Pourquoi certaines larves résistent-elles chez certains malades ? où vont les larves qui disparaissent à la fin du traitement et réapparaissent ensuite. On ne peut dire que ce sont des

larves nouvellement pondues, puisque dans les conditions épidémiologiques normales, il faut des mois et des années pour que la microfilariose devienne apparente. A notre avis ce sont les plus jeunes larves qui résistent. Mais pourquoi disparaissent-elles et où vont-elles se réfugier au cours du traitement ?

Action sur les adultes. — Au cours de ses essais expérimentaux R. HEIWITT a observé l'action léthale de l'hétrazan sur la filaire du rat *Litosomoides carinii*. En l'absence de biopsies, qu'il nous eût été impossible de tenter, il est difficile d'affirmer que le produit agit sur le ver adulte, comme nous avons eu l'occasion de le voir dans un cas de Loa-Loa importé d'Afrique. Cependant au cours des réactions violentes de désensibilisation qui se produisent au cours du traitement et dues à la libération de protéines larvaires, on constate presque toujours une hypertrophie douloureuse des ganglions épitrochléens, lieu d'élection de la filaire du Pacifique, parfois des douleurs de funiculite, et l'apparition de crises lymphangitiques chez des individus n'en ayant jamais présenté auparavant. Ceci pourrait être interprété comme une action sur les vers adultes, mais sous toute réserve.

III. *Réactions physiologiques.* — Le produit est atoxique. Même en cas de réaction vive, chez les porteurs de microfilaires, le traitement peut être poursuivi sans inconvénient.

1° *Réactions générales.* — En premier lieu, la fièvre constitue le symptôme le plus généralement observé. Elle est habituellement modérée : 37°8 à 38°5 et elle apparaît le plus souvent à la fin du 1^{er} jour, après la deuxième dose, souvent même le 2^e jour, pour s'atténuer ensuite progressivement et ordinairement assez rapidement. Quelques réactions fébriles plus violentes ont été enregistrées (40°), elles ont été exceptionnelles et sans lendemain.

A côté de ce symptôme, les céphalées, lombalgies, asthralgies, frissons, bourdonnements d'oreille constituent le cortège habituel du traitement au début, car, comme pour la fièvre, leur intensité décroît dès le 3^e jour. Deux cas d'épistaxis bénins ont été notés.

2° *Réactions de systèmes.* — Le système circulatoire ne semble être signe d'aucune réaction particulière ; dans un cas toutefois, les 2 premiers jours de traitement ont été marqués par des palpitations.

Du point de vue digestif, les nausées sont fréquentes mais peu intenses. Dans trois cas des vomissements ont été observés, mais dans chacun de ces cas, une expulsion massive d'ascaris a suivi de quelques heures l'apparition des symptômes digestifs. L'hétrazan semble doué en effet d'un pouvoir anthelminthique assez polyvalent et très actif.

Aucune réaction d'ordre général n'a été notée du côté urinaire.

Le revêtement cutané semble le siège de réactions assez fréquentes ; du prurit est souvent observé tant au cours du traitement qu'après sa cessation.

Dans trois cas, la fin du traitement a été marquée par une éruption intense de type bulleux localisée à un des membres supérieurs, avec grosse infiltration œdémateuse pseudo-phlegmoneuse ; dans les trois

cas le siège des accidents coïncidait avec le siège habituel des crises de lymphangite. Ces phénomènes ont parfaitement cédé à un traitement par les antihistaminiques de synthèse (Néo-Antergan Français-Bénadryl Américain). Nous avons pratiqué une réaction de sensibilisation à l'hé-
trazan qui s'est révélée négative, il semble donc bien qu'il s'agissait de réactions allergiques correspondant à une sensibilité particulièrement marquée aux protéines étrangères libérées par le traitement. Les réactions prurigineuses représentent probablement le degré le plus léger de ces réactions de sensibilisation ; dans l'ensemble, d'ailleurs toutes les réactions, quelle que soit leur intensité, accompagnant le traitement, s'amendent rapidement sous l'influence de la thérapeutique antihistaminique.

3° *Modifications hématologiques.* — Un tableau ci-annexé concerne les six cas traités au point de vue hématologique.

	Leucocytose avant le traitement	1 ^{er} jour	7 ^e jour	Réactions observées
I	7.200 leucocytes Polynucléaires neutroph. 56 Eosinophiles. 11 Monocytes 8 Lymphocytes 25	11.000 90,5 3,6 0,5 5,5	9.000 51 17 8 24	Fièvre : 38°5 les deux premiers jours. Lomalgie. Doses administrées : 14 mg. 3 fois par jour × 7 jours.
II	6.000 leucocytes Polynucléaires neutroph. 63 Eosinophil s. 11 Monocytes 3 Lymphocytes 33	9.000 66 5 4 25	9.000 40 14 3 43	Fièvre légère : 38°. Lomalgie. Le 5 ^e jour ganglion à l'ais- selle et cordon lymphangi- tique du bras gauche, légè- rement sensible. Doses : 125 mg. 3 fois par jour × 7 jours
III	7.000 Polynucléaires neutroph. 49 Eosinophiles. 13 Monocytes 15 Lymphocytes 23	10.000 76 5 7 12	7.500 51 19 2 38	Lomalgie. Fièvre légère les deux premiers jours. Doses : 120 mg. 3 fois par jour.
IV	10.500 Polynucléaires neutroph. 43 Eosinophiles. 22 Monocytes 8 Lymphocytes 27	12.000 77 7 4 12	20.000 50 23 4 23	Fièvre élevée le premier jour. Céphalée, lomalgie. Doses : 120 mg. 3 fois par jour.
V	9.500 Polynucléaires neutroph. 32 Eosinophiles. 32 Monocytes 8 Lymphocytes 28	8.000 59 21 1 19	12.000 32 43 1 24	Pas de réaction sensible. Doses : 120 mg. 3 fois par jour.
VI	Polynucléaires neutroph. 47 Eosinophiles. 18 Monocytes 4 Lymphocytes 31	73 9 6 12	40 38 8 14	Ganglions épitrochléens des 2 bras. Fièvre : 38°5 les deux premiers jours. Doses 50 mg. 3 fois par jour.

Comme on peut s'en rendre compte, une leucocytose légère semble se produire au cours des premières heures de traitement, mais la réaction la plus remarquable est le bouleversement quasi-spectaculaire de la formule sanguine, se traduisant par une augmentation considérable du pourcentage des polynucléaires neutrophiles. Ensuite, tout semble rentrer progressivement dans l'ordre, avec un retour progressif à la formule initiale et le maintien, parfois même une légère élévation, du taux des éosinophiles. A ce dernier point de vue, les diverses formules effectuées sur les porteurs de microfilaires ont mis en évidence un pourcentage assez variable du taux des éosinophiles, oscillant entre 8 et 25 o/o.

4° *Chimisme sanguin*. — Les dosages effectués n'ont pas permis de relever de modifications appréciables du taux de l'urée sanguine, pas plus que du cholestérol sanguin ; les recherches sont encore trop limitées mais il semblerait qu'il y eut une légère augmentation du taux des protéines du sang.

5° *Urines*. — Aucune modification appréciable n'a été relevée. L'absence de renseignement actuelle sur les réactifs chimiques susceptibles de déceler et d'effectuer des dosages d'hétrazan a retardé jusqu'à présent la conduite d'expériences de contrôle de l'élimination urinaire de ce corps.

IV. *Action de l'hétrazan sur les manifestations cliniques de Filariose*. — Nos observations sur l'action de l'hétrazan dans la filariose clinique (lymphangites, accidents urogénitaux, œdèmes adénopathies, éléphantiasis) sont encore peu nombreuses ; les quantités de médicaments disponibles ont été longtemps trop limitées pour que nous puissions les distraire du premier but à atteindre, la stérilisation des porteurs de microfilaires. Néanmoins s'il n'est pas possible de tirer actuellement de conclusions définitives de ces observations et d'apprécier exactement la valeur thérapeutique de ce produit sur la filariose clinique, un certain nombre de remarques présentent un certain intérêt et peuvent être mentionnées.

1° *Action de l'hétrazan sur la filariose d'invasion*. — Nous rangeons dans cette catégorie les lymphadénites et les accidents lymphagittiques d'apparence primitive observés chez des individus séjournant depuis moins de 1 an à Tahiti et n'ayant pas résidé antérieurement dans des régions d'endémie filarienne. Cinq malades répondant à ces conditions nous ont été adressés, dont deux après des thérapeutiques anti-infectieuses (sulfamidés, pénicilline). Dans les cinq cas, une sédation des phénomènes douloureux a été observée dans les premières 24 heures du traitement, mais les signes inflammatoires se sont amendés plus lentement. Il s'agissait de trois cas d'adénite axillaire dont deux s'accompagnaient de lymphangite du bras assez discrète, d'un cas de lymphangite du bras et d'un cas de lymphangite de la jambe.

La sédation des phénomènes douloureux en quelques heures de traitement est certainement le résultat à retenir de ces quelques traitements, nous y reviendrons au paragraphe suivant.

2° *Filarioses cliniques anciennes.* — a) *Action de l'hétrazan sur les crises de lymphangite à répétition.* — On ne peut vraiment pas conclure pour l'instant à une action directe et immédiate du médicament sur l'évolution de ces crises (mariri est le mot polynésien employé à Tahiti pour les désigner). Quelques améliorations ont été observées sur les phénomènes aigus; d'autres cures ont été sans effet immédiatement appréciable, aucune conclusion n'est donc encore possible.

Dans deux cas de lymphangite du membre inférieur, le cours du traitement a été marqué par un déplacement centrifuge du siège des accidents inflammatoires, la durée de la crise n'ayant pas été influencée, la pure coïncidence ne peut être éliminée.

Dans deux autres cas, après un échec absolu de la pénicilline et des sulfamidés, quelques heures après le début du traitement par l'Hétrazan (Posologie adoptée pour le traitement des filarioses cliniques : 2 mgr. par kilogramme de poids) une sédation presque complète de l'élément douleur a été accusée par les malades. Ces résultats viennent s'ajouter à ceux qui ont été relatés au paragraphe précédent; ils constituent, en dehors de toute généralisation hâtive, un élément psychologique au début d'une campagne de stérilisation systématique, qui peut être de premier ordre pour faciliter notre tâche en stimulant l'intérêt des natifs pour la nouvelle médication.

Il n'est pas encore possible de dire si le traitement retarde ou même supprime les crises. Dans un cas, traité avec une trop faible dose, deux crises à 3 mois d'intervalle se sont produites immédiatement après la fin du traitement. Hormis la suppression des microfilaries qui a été réalisée, aucune réaction favorable sur la symptomatologie clinique ne peut être retenue dans ce cas.

Dans dix cas où la microfilariose sanguine et la filariose clinique étaient associées, la période de traitement a été marquée par des accidents dont l'intensité variait de l'inflammation légère à la crise de lymphangite typique, leur siège coïncidant toujours avec le siège habituel des crises antérieures.

b) *Lymphoscrotum.* — Dans un cas de lymphoscrotum, nous avons enregistré une guérison totale, persistant après 4 mois. Le malade a noté l'exsudation du liquide scrotal, et actuellement le revêtement cutané des bourses est souple et le scrotum absolument normal.

c) *Chylurie-hématochylurie.* — Aucune action persistante du traitement sur ces symptômes n'a été observée.

d) *Elephantiasis.* — Une action directe de l'hétrazan sur les éléphantiasis constitués paraissait difficilement concevable, de fait nous ne l'avons pas encore enregistrée. Nous appliquons actuellement la technique de bandages du docteur J. KNOTT en association avec l'hétrazan pour le traitement de ce syndrome. Nous avons déjà obtenu des résultats encourageants.

Cette méthode comprend un repos préparatoire de 3 jours au minimum, la jambe étendue et surélevée à son extrémité d'environ 25 cm. On obtient ainsi une élimination extrêmement importante de liquide retenu dans les espaces intercellulaires, cette élimination se traduisant par une augmentation marquée du débit urinaire. C'est sur ce membre diminué considérablement de volume, que l'on applique d'abord une bande de tissu éponge, en remontant de l'extrémité du membre vers sa

racine ; sur cette première enveloppe, on enroule dans les mêmes conditions une bande élastique. Nous avons obtenu quelques premiers résultats extrêmement encourageants, surtout dans les cas d'éléphantiasis au début. Les résultats de cette expérimentation feront l'objet d'une étude ultérieure.

Pour en terminer avec les premiers résultats de cette thérapeutique par l'hétrazan, nous devons signaler que chez plusieurs malades porteurs de plaies de jambes, résistant à tous les traitements courants, la fin du traitement a été marquée par une cicatrisation complète et rapide. Il s'agissait de porteurs de microfilaires traités, au district de Paea, au cours de la première campagne de stérilisation. On peut penser que l'amélioration de l'état général de ces malades a permis aux défenses de l'organisme de jouer à nouveau pleinement leur rôle, partiellement inhibé auparavant par l'intensité du parasitisme.

Enfin, à côté des résultats inconstants de la thérapeutique par l'hétrazan des phénomènes inflammatoires aigus de lymphangite, nous insistons sur l'action favorable souvent extrêmement rapide des antihistaminiques de synthèse sur les mêmes accidents. Le Benadryl ou le Néo-Antergan institués à la dose journalière de 15 à 20 cg. par prises de 5 cg. pendant 2 à 4 jours amène une disparition rapide de l'inflammation. Ces résultats seront aussi confirmés ultérieurement, mais ils militent en faveur de l'origine allergique de nombreux cas de lymphangite filarienne.

Quoi qu'il en soit, si l'action thérapeutique de l'hétrazan n'est pas indiscutable, ce produit se comporte comme un agent prophylactique de grande valeur, infiniment supérieur, dans tous les cas, à tous les autres, en raison de son action rapide sur les microfilaires, son absence de toxicité, son mode d'administration, et du fait que les microfilaires provenant d'une récurrence restent sensibles au traitement.

Nul doute qu'en combinant la stérilisation des porteurs de microfilaires avec la destruction des moustiques, on n'arrive, même si les mesures ne donnent que des résultats incomplets, à arrêter le processus d'intense réinfestation à laquelle sont soumises depuis leur naissance les populations d'Océanie.

Et d'après les résultats de la prophylaxie, les chercheurs se mettront définitivement d'accord sur l'origine parasitaire des différentes manifestations cliniques. Dans ces îles peu étendues, à population peu nombreuse et facile à atteindre, il y a là une magnifique expérience de laboratoire à réaliser.

RÉSUMÉ

Le 1-Diéthyl-carbamyl, 4-méthyl-pipérazine a une action rapide et remarquable sur les microfilaires de *W. bancrofti* var. *pacifica*. Aux doses de 2 mg. par kilogramme, 3 fois par jour, la stérilisation est obtenue en 48 heures à 7 jours. La rapidité de la chute du nombre des microfilaires n'est fonction ni du chiffre initial, ni de la dose employée.

Des récurrences légères peuvent se produire, quand les doses sont insuffisantes, dans 40 o/o des cas. Des récurrences plus importantes existent dans 14 o/o des cas 4 mois après un seul traitement.

Les microfilaires n'étant pas rendues résistantes, les récidives peuvent être traitées. Dans 3 cas sur 12 la stérilisation a persisté 2 mois après un deuxième traitement et dans 9 cas la récurrence a été légère (1 à 5 M. F. pour 20 mm³ de sang).

Le mécanisme de la disparition des microfilaires est probablement dû à une action du système réticulo endothélial. La destruction des filaires adultes est probable, mais n'a pas été démontrée de façon absolue. Le phénomène des rechutes est également difficile à interpréter.

Au point de vue physiologique le produit est atoxique, et le traitement peut être poursuivi sans inconvénients.

Les réactions générales (fièvre, céphalée, myalgies, arthralgies) sont fréquentes mais persistent peu. Les signes digestifs sont exceptionnels et s'accompagnent d'une expulsion massive d'ascaris.

Les accidents cutanés sont les plus fréquents, infiltration œdémateuse, inflammatoire, rechutes de lymphangite au siège habituel. Ces accidents cèdent rapidement sous l'influence d'anti-histaminiques de synthèse.

Au point de vue hématologique, on observe de la leucocytose, une polynucléose neutrophile importante. Le taux de l'éosinophilie diminue au début puis s'élève au-dessus de la normale.

Dans des cas de lymphadénite et lymphangite, survenant chez des individus récemment arrivés, et résistants à la pénicilline et aux sulfamides, une sédation immédiate des phénomènes douloureux a été constatée.

Dans les filarioses cliniques anciennes, dans la lymphangite à répétition, quelques améliorations des phénomènes aigus ont été obtenues, après échec des thérapeutiques anti-infectieuses, particulièrement une sédation de l'élément douleur.

Mais il n'est pas possible à l'heure actuelle de généraliser.

Un cas de guérison de lympho-scrotum a été enregistré.

Le traitement est sans effet dans les cas de chylolymphurie et d'éléphantiasis.

Les divers accidents inflammatoires, spontanés ou consécutifs au traitement chez les porteurs de microfilaires, cèdent à l'action des antihistaminiques de synthèse.

La 1-diéthyl-carbamyl 4-méthyl-pipérazine se comporte avant tout comme un agent prophylactique dont la valeur est certaine.

*
* *

Nous tenons à exprimer tous nos remerciements, pour toute l'aide qu'ils nous ont apportée, au Médecin Colonel M. BONNAUD, Directeur du Service de Santé, à M. W. H. ROBINSON, au docteur JOHN F. KESSEL, professeur à l'Université de Californie du Sud, au docteur S. M. HARDY, des Laboratoires LEDERLÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- HEWITT (R. I.), WALLACE (W. S.), WHITE (E.), SUBBA ROW (Y.). — Experimental chemotherapy of filariasis. I. Experimental methods for testing drugs against naturally acquired filarial infection in cotton rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, XXXII, p. 1293.
- HEWITT (R. I.), WHITE (E.), WALLACE (W. S.), STEWARD (H. W.), KUSHNER (S.), SUBBA ROW (Y.). — Experimental chemotherapy of filariasis. II. Effect of piperazine derivatives against naturally acquired infections in cotton rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, XXXII, p. 1304.
- HEWITT (R. I.), KUSHNER (S.), STEWARD (H. W.), WHITE (E.), WALLACE (W. S.), SUBBA ROW (Y.). — Experimental chemotherapy of filariasis. III. Effect of 1-diethylcarbamyl-4-methyl-piperazine-hydrochloride against naturally acquired filarial infections in Cotton rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, XXXII, p. 1314.
- HARDY (S. M.), HEWITT (R. I.), HEWITT (I.), JOYNER (A.), RUEGSEGGER (J.), WHITE (E.). — Report on a filariasis program on Ste Croix (Virgin Islands), 1948 (Unpublished).
- KENNEY (M.) et HEWITT (R. I.). — Treatment of bancroftian filariasis in British Guiana with Hetrazan (Unpublished).
- MAZZOTTI (L.) et HEWITT (R.). — Tratamiento de la Onchocerciasis per el chloruro de 1-diethylcarbamyl 4-methyl-piperazine. *Medicina*, Mexico, 1948, XXVIII, p. 39.
- SANTIAGO-STEVENSON (D.), OLIVER GONZALEZ (J.), HEWITT (R. I.). — Treatment of filariasis bancrofti with 1-diethylcarbamyl-4-methyl-piperazine hydrochloride (Hetrazan). *J. Amer. Med. Ass.*, 1947, CXXXV, p. 708.
- STEFANOPOULO (G. J.) et SCHNEIDER (J.). — Essais de traitement de la filariose à Loa-Loa par le 1-diethylcarbamyl-4-méthyl-pipérazine. *C. R. Soc. Biol.*, juil. 1948, p. 930.

Institut de Recherches Médicales de l'Océanie française.
Comité Scientifique de l'Université de Californie du Sud
pour les Recherches sur la Filariose dans le Pacifique.

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA FILARIOSE

(*F. loa* et *F. perstans*) PAR LE 3.799 R. P.

Par E. BRYGOO (*)

Dans la région d'Ayos, deux microfilaires sont très fréquemment rencontrées au cours des examens systématiques de sang : ce sont la microfilarie *Loa* (embryon de *loa-loa*) et la microfilarie *perstans* (embryon de *Achantocheilonema perstans*).

(*) Séance du 9 mars 1949.

Les œdèmes fugaces dus à loa-loa ne sont pas un motif de consultation suffisant pour l'Indigène ; la pratique coutumière leur enseigne qu'il suffit de frapper un chien noir de la région atteinte pour voir l'enflure disparaître.

Quelquefois une filaire dans l'œil les amène à consulter.

La filaire *perstans* est, classiquement, non pathogène.

Pour cet essai de traitement il a donc fallu s'en tenir aux seules données de l'examen sanguin.

Le 3.799 R. P. : 1-diéthyl-carbamyl 4-méthylpipérazine (*) est présenté sous forme de comprimés blancs dosés à 0 g. 10 de base. Nous avons aussi utilisé des comprimés dosés à 0 g. 025 de base.

OBSERVATION I. — N'Goo MVONGO, homme de 39 ans pesant 73 kg. Hospitalisé le 25 août pour syphilis secondaire floride.

La goutte épaisse, faite le jour de son hospitalisation, contient 129 microfilaires *perstans*.

Du 26 au 31 août, le malade reçoit une série de novarsénobenzol intensive. Les étalements de contrôle montrent :

Dates	Matin	Soir
26 août.		1 microfilaire <i>perstans</i>
28 août.	21 microfilaires <i>perstans</i>	16 » »
29 août.	24 » »	
30 août.		12 » »
31 août.	11 » »	26 » »

Microfilaires dénombrées en explorant au grossissement 60 les 4 bords de l'étalement. Sauf pour la première lame, il ne semble pas y avoir de diminution des microfilaires par l'arsenic à haute dose.

Le 1^{er} et le 2 septembre le malade absorbe, en 4 prises, chaque jour, 0 g. 45 de 3.799 R. P. soit 6 mg. par kilogramme de poids corporel. Il se plaint de vomissements et s'évade dans la nuit du 2 au 3 septembre.

Le 1^{er} au matin (avant le traitement) l'étalement montrait 21 microfilaires *perstans*.

Le 2 au matin, 4 microfilaires *perstans*.

La formule leucocytaire, faite le premier et le dernier jour du traitement arsenical, ainsi que la veille de l'évasion donnait les chiffres suivants :

	26,8	31,8	2,9
Lymphocytes	30,5	25	16,5
Mononucléaires . . .	4	9,5	12
Polynéutrophiles . . .	36	31,5	50
Polyéosinophiles . . .	29,5	33	21
Polybasophiles . . .	—	1	0,5

(*) Spécialisé aux U. S. A. sous le nom d'Hétrazan.

OBS. II. — MAKOK SAWOA, femme de 50 ans, pesant 49 kg. hospitalisée pour une mycose du pied droit (type sporotrichose), traitée par Lugol, bi-iodure, Acétylsarsan. Présente en outre, des ascaris et des ankylostomes.

Avant le traitement, un étalement examiné au grossissement 60, montre 13 microfilaires *perstans* et 3 microfilaires *loa*.

La malade reçoit les deux premiers jours, 0 g. 20 de 3.799 R. P. soit 4 mg. par kilogramme de poids corporel. Les 8 jours suivants, 0 g. 30, soit 6 mg. par kilogramme.

Dates	Matin		Soir	
Avant traitement.	13	<i>perstans</i> , 3 <i>loa</i>	8	<i>perstans</i> , 3 <i>loa</i>
1 ^{er} jour	2	» 0 »	31	» 13 »
2 ^e jour	5	» 0 »	7	» 0 »
3 ^e jour	3	» 1 »	2	» 2 »
4 ^e jour	10	» 0 »	5	» 0 »
5 ^e jour	8	» 0 »	1	» 0 »
6 ^e jour	1	» 0 »	1	» 0 »
7 ^e jour	1	» 0 »	1	» 0 »
8 ^e jour	0	» 0 »		
9 ^e jour	0	» 0 »		
10 ^e jour	2	» 0 »		

Fin du traitement.

11 ^e jour	3	» 0 »
12 ^e jour	0	» 0 »

Dans la lame du 5^e jour au matin, une forme géante, sans cuticule ni gaine de 500 à 600 μ de long, marquée seulement par une traînée de noyaux.

Traitement très bien supporté.

La formule leucocytaire était :

	Avant traitement	11 ^e jour
Lymphocytes	24	21
Mononucléaires	8	8
Polynéutrophiles	30	23
Polyéosinophiles	38	48

..

OBS. III. — NYANGONO ENGBANG, femme de 35 ans environ, ancienne syphilitique, en traitement spécifique. Poids 45 kg.

Avant le traitement, on compte dans une goutte épaisse 67 microfilaires *loa* et 2 microfilaires *perstans*. Dans un étalement : 58 microfilaires *loa* et 5 *perstans*.

Traitée pendant 10 jours, 10 mg. par kilogramme de poids corporel en deux prises.

Les contrôles successifs (examen d'une goutte épaisse et de la périphérie d'un étalement) donnent :

Dates	Etalement		Goutte épaisse	
Avant traitement.	58	loa, 5 perstans	67	loa, 2 perstans
3 ^e jour	0	» 0 »	0	» 0 »
4 ^e jour	0	» 0 »	0	» 1 »
5 ^e jour	0	» 0 »	0	» 0 »
6 ^e jour	0	» 0 »	0	» 0 »
7 ^e jour	0	» 0 »	0	» 1 »
8 ^e jour	0	» 0 »	0	» 0 »
9 ^e jour	0	» 0 »	0	» 0 »
10 ^e jour	0	» 0 »	0	» 1 »

Fin du traitement.

11 ^e jour	0	» 0 »	0	» 0 »
12 ^e jour	0	» 0 »	0	» 0 »
13 ^e jour	0	» 0 »	0	» 2 »

Traitement bien supporté. Les microfilaires *loa* disparaissent de suite mais les microfilaires *Perstans* persistent, bien qu'en nombre restreint. La formule leucocytaire était :

	Avant traitement	13 ^e jour
Lymphocytes	34	25
Mononucléaires	16	8
Polynéutrophiles	24	20
Polyéosinophiles	26	46

..

OBS. IV. — ABANDA SILAS, homme de 40 ans environ pesant 61 kg., trypanosomé en deuxième période, traité par l'association Moranyl-Tryparsamide.

Une goutte épaisse ayant révélé de nombreuses microfilaires, il est mis en traitement pendant 6 jours par le 3.799 R. P. à la dose de 0 g. 60 par jour, soit 10 mg. par kilogramme de poids corporel, en deux prises.

Dates	Goutte épaisse		Etalement	
Avant traitement .	105	loa, 23 perstans	0	loa, 0 perstans
1 ^{er} jour	34	» 5 »	34	» 5 »
2 ^e jour	0	» 2 »		
3 ^e jour	0	» 0 »		
4 ^e jour	0	» 0 »		
5 ^e jour	0	» 0 »		
6 ^e jour	0	» 0 »		

Fin du traitement.

7 ^e jour	0	» 0 »	0	» 0 »
13 ^e jour	0	» 0 »	0	» 0 »

Traitement très bien supporté.

La formule leucocytaire était de :

	Avant traitement	13 ^e jour
Lymphocytes	34	25
Mononucléaires	16	8
Polynéutrophiles	24	20
Polyéosinophiles	26	47

..

OBS. V. — BIBA MARTIN, homme de 20 ans environ, pesant 62 kg. boy d'Européen, présente un œdème filarien de la main. Pris en traitement à la dose de 10 mg. par kilogramme de poids corporel, présente le lendemain un fort accès de fièvre à 40°.

Des lames faites pendant l'accès montrent quelques rares hématozoaires mais l'absence de filaires. Avant le traitement la goutte épaisse contenait 22 microfilaires *loa* et une microfilaire *perstans*, l'étalement : 2 *loa* et 1 *perstans*. Toutes les lames faites les jours suivants sont négatives.

La formule leucocytaire faite avant le traitement montrait : 11 lymphocytes, 23 mononucléaires, 30 polynéutro et 36 polyéosinophiles.

CONCLUSIONS

Le 3.799 R. P. a une efficacité certaine sur les microfilaires de *F. loa*, mais une efficacité moindre ou nulle sur les microfilaires de *F. perstans*.

Le médicament est, dans l'ensemble, bien supporté.

Dans l'observation n° 1 il s'agit d'un malade peu soucieux d'absorber un médicament dont il ne comprenait pas l'utilité, de même que celle des prises de sang quotidiennes. Il a d'abord invoqué des vomissements, puis s'est enfui.

La dose de 10 mg. par kilogramme de poids corporel a été bien supportée. L'accès fébrile observé dans l'observation V n'est peut-être qu'une simple coïncidence qui mérite cependant d'être relevée.

Dans les trois observations complètes, il y a une nette augmentation du nombre des polynucléaires éosinophiles, augmentation vraisemblablement en rapport avec la lyse des microfilaires.

(Travail du Service de Santé du Cameroun).

Discussion.

J. SCHNEIDER. — Les observations que je viens de présenter au nom de M. BRYGOO ont, à notre point de vue, un intérêt très grand.

Elles confirment les résultats déjà observés par STEFANOPOULO et

moi-même en ce qui concerne la remarquable activité du 3.799 R. P. sur les microfilaires de *F. loa*, résultats qui, s'ajoutant à ceux obtenus par les auteurs américains vis-à-vis de *F. bancrofti*, font que nous pouvons considérer à l'heure actuelle ce nouveau synthétique comme le produit le plus actif connu pour le traitement de la filariose.

Grâce au travail de M. BRYGOO, nous avons pu avoir une opinion sur l'activité du 3.799 R. P. sur *F. perstans* et les résultats de cette expérimentation nous montrent que ce nouveau filaricide a une activité bien moindre sur cette variété de filaire que sur les 2 autres.

Nous sommes fort heureux de constater que la variété de filaire qui présente le plus de résistance à la nouvelle thérapeutique est celle qui donne le moins d'accidents cliniques.

En effet, de toutes les filaires, *F. perstans* est la plus communément tolérée sans provoquer de symptômes cliniques.

Cette connaissance du peu d'action du 3.799 R. P. sur *F. perstans* est, à notre avis, de première importance car dans les pays d'endémie filarienne à *F. loa* il est en effet très fréquent de rencontrer l'association de *F. perstans*. Dans l'interprétation des résultats de traitement, tant curatif que prophylactique (pour lequel une expérimentation est actuellement en cours), il est absolument nécessaire de faire un diagnostic parasitologique précis des microfilaires constatées à l'examen microscopique. L'erreur de diagnostic parasitologique peut être très grave et faire croire à une persistance des microfilaires de l'espèce pathogène (*F. loa*) alors que seules persistent des microfilaires à *F. perstans*, non pathogènes.

Enfin, dans les observations de M. BRYGOO, nous avons retrouvé dans les contrôles hématologiques les résultats déjà signalés dans la première publication que nous avons faite avec M. STEFANOPOULOU concernant l'éosinophilie.

Il est remarquable de constater en effet qu'au début du traitement, en même temps que disparaissent les microfilaires, on note, de façon constante, une élévation du taux de l'éosinophilie sanguine.

Lorsque le traitement est poursuivi suffisamment longtemps et que les contrôles hématologiques sont faits régulièrement pendant des semaines, nous avons pu constater que, dans la grande majorité des cas, le chiffre des éosinophiles revient à la normale dans un délai qui peut souvent atteindre plusieurs mois.

Avec M. STEFANOPOULOU, nous avons l'intention très prochainement, de rapporter de nouvelles observations de traitement de *F. loa* qui apporteront une double confirmation de l'activité remarquable du 3.799 R. P. sur les microfilaires de *F. loa* et sur la

nécessité de répéter les cures de traitement curatif pour obtenir de bons résultats dans le traitement de cette filariose.

M. L. TANON reconnaît que le 3.799 R. P. a une action assez rapide sur les filaires, surtout constatable chez les embryons. Ceux-ci sont d'ailleurs sensibles à d'autres corps, comme beaucoup d'arsénicaux organiques, mais souvent plus lentement.

Il demande à J. SCHNEIDER si des observations ont été faites à propos des œdèmes filariens et de l'éléphantiasis. Il lui paraît que l'action est à peu près nulle, surtout si la lésion est ancienne.

M. G. MURAZ. — Hors la question de spécificité d'action filarienne dont vient de nous entretenir J. SCHNEIDER, je crois devoir signaler *tout l'intérêt social* qui s'attacherait à des essais du 3.799 conduits dans des régions de la France d'outre-mer où sévit la *volvulose oculaire*.

Incidence souvent terminale de l'onchocercose, cette affection se rencontre fréquemment dans les territoires qu'infestent les *simulies*.

C'est ainsi qu'avec mon adjoint le Médecin colonel Pierre RICHET (qui, après HISSETTE au Congo Belge, révéla en Afrique Noire la fréquence et la gravité de ces cécités filariennes) j'ai trouvé *un pourcentage d'environ 10 0/0 d'aveugles* dans certains villages de cette zone : Est de la Haute-Volta-Nord Togo-Nord Dahomey. C'était là l'implacable aboutissant (aucune thérapeutique connue à ce jour) de l'affection de ces malades, porteurs de nodules filariens sur les côtes et sur la nuque, à qui l'aspect psoriasiforme de leur gale filarienne fit donner le nom si caractéristique d'« hommes-caïmans ».

Toutefois, G. LAVIER et R. MONTEL m'ont récemment fait connaître qu'au Guatemala l'expérimentation du 3.799 dans les filarioses date déjà de 3 ans environ ; que ce produit tue assez vite les microfilaires ; beaucoup moins rapidement et complètement les adultes ; que les toxines qu'il libère provoquent des réactions générales, particulièrement accusées dans l'onchocercose.

Il conviendra donc, là où ce corps (voisin de la pipérazine) sera mis en essai, d'employer conjointement un antihistaminique, ainsi d'ailleurs que M. J. SCHNEIDER n'a pas manqué de le conseiller.

Ce sera le cas, notamment, de faire ainsi dans l'expérimentation en cours. J. SCHNEIDER nous dit, en effet, que le très actif médecin commandant ROBINEAU, créateur du Centre ophtalmologique de Bamako, que j'ai vu à l'œuvre en 1946, est chargé de conduire de tels essais dans des zones soudanaises où ont été constatés ces graves méfaits des *simulies*, l'onchocercose et la *volvulose oculaire*.

M. STEFANOPOULO. — D'après la communication que vient de nous faire M. SCHNEIDER, l'hétrazan n'aurait aucune action sur la *F. perstans* ou tout au moins sur ses embryons.

Je ne pense pas qu'une seule cure de quelques jours à laquelle ont été soumis les malades de M. BRYGOO, soit suffisante pour conclure d'une façon définitive de l'activité ou non de ce produit sur *F. perstans* dans son stade embryonnaire ou même adulte. On doit, à mon avis, continuer l'expérimentation plus longtemps. J'ai eu l'occasion de voir disparaître (momentanément peut-être) les microfilaires de *F. perstans* seulement après une 4^e cure à l'hétrazan, dans le cas d'un européen infecté simultanément de *F. loa*. A remarquer que les microfilaires de cette dernière avaient disparu de la circulation sanguine, dès les premiers jours de la première cure. Il s'agit de cures de 4 g. de 1-diéthyl-carbamyl 4-méthyl pipérazine, pris en 10 jours ; ces cures sont espacées par des périodes de repos de 15 à 20 jours. C'est le mode d'administration que j'ai adopté pour le moment et qui semble réussir. Pour les enfants, on emploie des doses moindres.

M. MURAZ vient d'envisager, à juste titre, la possibilité d'un traitement en masse des indigènes atteints d'onchocercose, dans les régions où cette maladie provoque tant de cécités.

Indépendamment du fait de savoir si l'on peut entreprendre, à l'heure actuelle, une lutte de telle envergure, je me permets de rappeler que, ainsi que nous l'avons déjà noté, J. SCHNEIDER et moi (*C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 930), le premier contact du produit avec l'organisme, atteint de *F. loa*, provoque des réactions parfois violentes. Ces réactions qui semblent être d'ordre anaphylactique ou allergique, durent 24 à 48 heures — rarement plus longtemps — et apparaissent souvent dès la prise du premier comprimé ; on observe alors du prurit intense, de l'urticaire, ou de l'érythème polymorphe, accompagnés la plupart du temps, d'une poussée d'éosinophilie, de douleurs articulaires, de fièvre. Parfois, il se produit un réveil du paludisme ; aussi je n'hésite pas à associer, chez les anciens coloniaux, une cure antipaludéenne préventive.

Ces réactions, plus fréquentes avec *F. bancrofti* qu'avec *F. loa*, sont particulièrement violentes et constantes dans l'onchocercose où elles prennent surtout la forme de réactions focales, ainsi que j'ai pu le constater récemment chez un malade. Il s'agissait d'un sujet de 47 ans, porteur d'une trentaine de kystes en évolution, alors que l'on venait, sur le conseil de notre collègue L. BRUMPT, de lui en exciser 22 autres. Or la réaction générale et la réactivation locale (prurit et sensation de brûlure) des lésions, même éteintes, sous l'effet des 2 premières doses de 0,05 g. de 1-diéthyl-carbamyl 4-méthyl-pipérazine, furent tellement intenses, malgré la prise des

antihistaminiques, que le malade s'est refusé à toute continuation du traitement. Notamment on constatait, 48 heures après, une augmentation des adénopathies inguinales, existant auparavant, et du volume des kystes qui étaient devenus rouges et couverts de lésions de grattage. Aussi ai-je refusé récemment de traiter une malade que m'avait présentée notre collègue DEZEST et qui présentait des troubles oculaires dus à une onchocercose, étant donné qu'elle ne pouvait rester sous surveillance médicale, pendant les premiers jours du traitement. D'ailleurs il me semble prudent d'instituer ce traitement, en commençant, à petites doses que l'on augmente progressivement par la suite ainsi que vous le pratiquez avec SCHNEIDER.

Ce qui me semble réalisable, à l'heure actuelle, à côté du traitement curatif, c'est le traitement préventif de nos coloniaux qui se rendent dans les régions d'endémicité filarienne. Je fais surtout allusion aux travailleurs de la forêt équatoriale en A. E. F. et en particulier au Gabon, et de certaines régions de l'Oubangui-Chari, du Congo et du Cameroun où la *F. loa* abonde. Cette étude est actuellement poursuivie, et nous avons des raisons de croire avec J. SCHNEIDER que l'hétrazan agirait sur les filaires « métacycliques » infectantes pour l'homme, portées par les *Chrysops*.

Il va sans dire que le traitement curatif appliqué surtout en masse et d'une façon appropriée s'il ne tue pas dans tous les cas les vers adultes en faisant disparaître les microfilaires de la circulation constituera une arme de prophylaxie des filarioses comme celle à *Bancrofti* et surtout à *Loa* des plus efficaces.

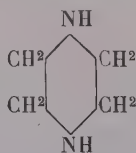
M. L. R. MONTEL. — De nombreux faits déjà constatés permettent d'espérer une action de l'Hétrazan sur les filaires adultes. CULBERTON et BOSE en 1944, BROWN la même année, CULBERTON, BOSE et OLIVIER GONZALEZ en 1945 ont observé que les dérivés de l'antimoine amenaient la mort des adultes de la filaire *Litomosoides carinii* dans la cavité pleurale du rat du coton. LAWTON, BRADY, NESS et HASKINS en 1945 attribuent la disparition des microfilaires de *dirofilaria immitis* par action des antimoniaux, à des modifications provoquées par le traitement stibié dans le contenu utérin des filaires adultes, les œufs seraient frappés de stérilité. Ces constatations ont été confirmées par la suite.

Dans le traitement de la filariose il faut distinguer : 1° la thérapeutique de la filariose asymptomatique dont on vérifie l'efficacité par la disparition des microfilaires du sang circulant (Antimoniaux, Hétrazan); 2° La thérapeutique symptomatique de la crise de *lymphangite élephantiasigène* des pays chauds qui ressort des sulfamides et éventuellement du carbone intraveineux (méthode de SAINT-JACQUES de Montréal) employé par moi en 1936. Les antimo-

niaux et l'Hétrazan trouveront ici leur indication pour lutter contre les filaires adultes et contre l'envahissement lymphatico-sanguin par les microfilaries quand elles sont en cause ; 3° La thérapeutique chirurgicale de l'éléphantiasis (Olivier 1946, Servalles 1947) par les sympathectomies, la splanchnicotomie et la lymphangiectomie superficielle totale. Comme adjuvants ou préparants à l'intervention chirurgicale les sulfamides, la Pénicilline, les injections de fibrolysine (CASTELLANI), la compression, le drainage de posture ne devront pas être négligés.

Les antifilariens tireront leurs indications de la présence des parasites (thérapeutique étiologique).

M. R. DESCHIENS. — A propos de la chimiothérapie des filarioses à *W. bancrofti* et à *L. loa* par les dérivés de la pipérazine, tels que l'Hétrazan, qui possèdent 3 fonctions aminées dans leur molécule, je ferai les observations suivantes : nous avons étudié avec E. FOURNEAU et FUNCK, entre 1942 et 1947, les propriétés anthelminthiques des dérivés de l'éthylène-diamine. Certains de ces dérivés qui offrent 2 fonctions aminées dans leur molécule ont une action anthelminthique marquée sur certains Nématodes parasites du tube digestif ; cette action peut être mise en évidence expérimentalement, et les résultats que nous avons obtenus à cet égard, ont été publiés dans la thèse de doctorat en médecine de notre collaborateur R. MEHREZ (Paris, 1947). On sait d'autre part que l'activité trypanocide de certains dérivés de l'éthylène-diamine a été établie par FUNCK et M. LWOFF. Nous avons, en 1942, tenté de traiter la filariose de la caille par un dérivé de l'éthylène-diamine le 1921-F, mais les circonstances de l'époque et la rareté des animaux dont nous disposions ne nous ont pas permis de mener à bien des expériences valables. Or l'éthylène-diamine $\text{NH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{NH}^2$ est un corps de la série acyclique qui, par cyclisation et élimination de 2 NH^3 , conduit à la pipérazine, corps de la série cyclique qui est d'ailleurs à la limite des séries acyclique et cyclique.



Il serait intéressant, en raison de ces analogies, de rechercher si, parmi les dérivés de l'éthylène-diamine, certains se montrent filaricides au même titre que certains dérivés de la pipérazine. Le fait que la pipérazine et ses dérivés ont une action anthelminthique plus large que leur action filaricide, ainsi que l'ont observé notre col-

laborateur COISNARD et notre collègue ROMAN, de Lyon, singulièrement dans l'oxyurose de la souris et de l'homme, apporte un argument supplémentaire à l'intérêt qu'il pourrait y avoir à engager des recherches dans cette voie. Nous ajouterons que les dérivés de l'éthylène-diamine peuvent être administrés *per os*, que la dose curative est située au voisinage de 0,005 par kilogramme de poids, et que le coefficient chimiothérapeutique, C/T, du 1921-F, par exemple, est de 0,1. Si la préparation chimique des dérivés de l'éthylène-diamine est moins simple que celle des dérivés de la pipérazine, cet inconvénient céderait dans l'éventualité d'une action filaricide plus marquée des dérivés de l'éthylène-diamine.

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 1^{er} JUIN 1948

Résumé des communications présentées.

M. J. GOULARD (Nossi-Bé) : *Acétonémie et paludisme.*

L'auteur rapporte la fréquence des vomissements cycliques avec acétonémie à cause du paludisme chez les enfants sous les tropiques.

Il distingue deux formes :

L'acétonémie simple : sans température, seulement marquée par l'intolérance gastrique et cédant facilement à l'ingestion d'une solution de bicarbonate de soude dans de l'eau sucrée.

L'acétonémie fébrile : qui peut se présenter sous deux aspects :

La *forme bénigne* s'accompagnant de fièvre et de convulsions, et que le traitement du paludisme associé à un traitement symptomatique (potion RIVIÈRE) combat simplement et la *forme maligne* qui simule l'accès pernicieux et qui est justiciable, avant tout traitement antipalustre, d'une thérapeutique symptomatique d'urgence :

Thérapeutique proposée : ponction lombaire pour arrêter les convulsions ; 5 à 10 unités d'insuline suivies d'une injection sous-cutanée de 250 cm³ de sérum glucosé.

H. JOURNE : *Syndrome Parkinsonien. Importance des réactions du liquide céphalo-rachidien à la phase terminale de la maladie.*

DE LOSTALOT : *Sur trois cas de goître avec basedowisme chez des militaires du corps expéditionnaire de Madagascar.*

M. F. ESTRADE : *Premiers cas de peste bubonique et pulmonaire guéris à Madagascar par la Streptomycine.*

L'auteur rapporte les observations de deux malades atteints l'un de peste bubonique et l'autre de peste pulmonaire, guéris par la Streptomycine. Il a précisé que les anciens moyens curatifs employés (sérum bactériophage ou Sulfamidés associés au sérum) sont sans effet sur la peste pulmonaire.

De ses observations le docteur ESTRADE conclut que :

1° La Streptomycine dans la peste pulmonaire, comme dans la bubonique fait, dès la première application, disparaître la virulence, pour l'animal, des bacilles pesteux.

2° La peste bubonique semble guérir par traitement à la Streptomycine même avec de faibles doses.

3° Il semble bien que la même remarque pourra être faite pour la peste pulmonaire.

Discussion. — M. J. ROBIC — A propos de la communication de M. ESTRADE — fait remarquer, que, seul le crachat prélevé au moment de l'apparition des premiers signes suspects, a donné la peste au cobaye.

Un crachat recueilli exactement 4 heures après l'injection de la première dose de Streptomycine, soit 0 g. 50 s'est révélé, à notre grande surprise, dépourvu de toute virulence. Cependant, il montrait à l'examen microscopique la présence de nombreux pneumocoques en chaînette, et de certains germes, ne prenant pas le gram qui ressemblaient à des bacilles de YERSIN.

Dans la suite, les crachats ont été recueillis, matin et soir pendant plusieurs jours. Quelques crachats striés de sang, ont continué à montrer la présence de ces germes suspects. Les résultats des nombreuses inoculations pratiquées à l'Institut Pasteur, ayant été négatifs, on peut se demander s'il s'agit de bacilles pesteux ayant perdu leur virulence.

A l'avenir, dans des cas semblables, il sera intéressant d'essayer d'en obtenir une culture par ensemencement des crachats.

M. RABOISSON : *Traitement d'urgence des hémorragies et des chocs.*

SÉANCE DU 6 JUILLET 1948

M. R. NEEL : *Bilan d'un an de recherches sur les Salmonelloses à Madagascar.*

L'auteur fait l'inventaire des Salmonelles humaines et animales rencontrées à Madagascar en 1947.

De cette étude détaillée il tire les conclusions suivantes :

Durant 1947, il a isolé 19 Salmonelles pour 61 bacilles d'EBERTH soit : 23,75 o/o du total des souches. Les plus fréquemment rencontrées en dehors de *Salmonella typhi* sont celles du groupe C et du groupe A. Ce sont les paratyphiques A et C qui ont été rencontrés le plus souvent en 1947. Ces Salmonelles ont été isolées : 10 fois par coproculture, 9 fois par hémoculture, chez 8 Européens et 11 autochtones.

On les a trouvées à l'origine de : syndrome typhique : 10 fois (Para A, B, C, Manhattan); gastro-entérite, entérite traînante : 4 fois; syndrome dysentérique typique, sans amibes, ni bacilles dysentériques : 5 fois.

Il faut donc penser à cette étiologie en dehors des étiologies classiques.

Deux des Salmonelles trouvées chez l'homme : *S. newport* et *S. typhi murium* ont été retrouvées chez le porc. Il serait intéressant d'examiner les charcuteries crues pour voir si sa consommation ne serait pas à l'origine des infections humaines.

Les Salmonelles para B et type GAERTNER semblent exceptionnelles ou absentes.

L'auteur termine en précisant que ces conclusions sont purement provisoires et seront sans doute à modifier avec les nouvelles souches isolées cette année.

Discussion. — M. JOURNE constate au point de vue clinique, la fréquence des complications ostéo-articulaires graves évolutives, des manifestations psychiques, du syndrome méningé.

M. PAYET signale qu'il a soigné un jeune homme atteint d'une Salmonellose à *Salmonella thomson* dont l'évolution sévère fut surtout caractérisée par un état délirant important et violent ayant duré deux semaines.

M. BOULNOIS : *Un cas de Fièvre typhoïde grave traité par la Streptomycine. Guérison.*

Discussion. — MM. R. NEEL, JOURNE et PAYET.

M. LEPAGE : *Analyse des travaux américains sur le sang conserve et les produits de remplacement.*

M. RABOISSON : *Suite de l'étude sur la Réanimation.*

SÉANCE DU 3 AOUT 1948

MM. BOULNOIS, GUICHENET et GRUCHET : *La paludrine et le paludisme.*

Les auteurs rapportent les résultats de leur expérimentation faite à l'hôpital des enfants de Tananarive, l'ensemble de ces résultats est très favorable.

M. DE LOSTALOT : *Notes cliniques et thérapeutiques à propos d'une épidémie récente de diarrhée toxique infantile.*

SÉANCE DU 7 SEPTEMBRE 1948

M. RABOISSON propose la diffusion des discussions sur le choléra infantile sous forme d'une brochure réalisée au duplicateur. Cette proposition est approuvée par tous les membres.

M. BUCK : *Sur un cas d'infestation massive à œstrus ovis avec localisation inhabituelle sur une antenaïse mérinos Sud-Africaine.*

M. PAYET, RANDRIAMBELO et RABAKOARINTSOA présentent 5 observations de traitement par la paludrine.

Dans 4 cas la paludrine n'a pas donné un résultat meilleur que les thérapeutiques classiques. Elle a été parfaitement bien supportée mais n'a présenté que peu d'action sur l'hématozoaire, gamètes et surtout schizontes ayant été retrouvés dans le sang périphérique jusqu'à la fin du traitement.

La cinquième observation représente au contraire le succès type tel qu'il correspond aux descriptions des Anglo-Américains. On ne doit pas adopter ces conclusions sans réserve car le paludisme local se comporte souvent très différemment des paludismes d'autre pays qu'il s'agisse de sa clinique, de sa virulence et enfin de son accessibilité à la thérapeutique anti-malarienne.

Discussion. — MM. JOURNE, LAVERGNE, RABOISSON et BOULNOIS.

M. JOURNE : *Important syndrome myocardique au décours de l'évolution d'un tétanos.*

MM. PAYET et RANDRIAMBELO : *Abcès du foie fistulisé dans l'estomac.*

SÉANCE DU 5 OCTOBRE 1948

MM. D'HAUSSY, RAHARIJAONA ET RAMAMBA : *Un cas de fistule gastro-cutanée.*

Les auteurs rapportent un cas de fistule gastro-cutanée à long trajet, affection très rare dont il existe qu'une soixantaine de cas dans la littérature. Il s'agit d'un malgache de 32 ans qui a présenté en juin 1947 un syndrome délirant fébrile au cours duquel apparut une tuméfaction douloureuse de l'hypochondre gauche, que l'on prit d'autant plus facilement pour une splénomégalie que ce malade présentait un séro-diagnostic positif à l'Eberth au 1/400 (vraisemblablement lié à une vaccination antérieure). Après fistulisation le malade a pu reprendre une vie normale. La radiographie après lipiodol intrafistulaire montre très nettement la communication gastro-cutanée. Les auteurs pensent qu'il s'agit vraisemblablement d'une fistule consécutive à la perforation d'un ulcère de la face antérieure de l'estomac.

Discussion. — M. JOURNE demande si ce n'est pas un abcès splénique fistulisé dans l'estomac et puis à l'extérieur.

M. M. PAYET fait remarquer que dans ce cas la thérapeutique serait d'essayer l'alimentation duodénale pour mettre l'estomac au repos.

M. RABOISSON pense qu'il s'agit d'un ulcère de l'estomac perforé ayant déterminé une péritonite torpide fistulisée, à la longue, au niveau de la paroi cutanée.

MM. D'HAUSSY et RAMASOMANANA : *Ulcère perforé de l'estomac à Tananarive.*

Les auteurs rapportent trois cas d'ulcères perforés de l'estomac qu'ils ont observés dans le service de chirurgie de Befelatanana depuis le début de l'année 1948. Ils se demandent si la rareté de la perforation des ulcères gastriques et si les statistiques du service correspondent à la réalité.

Discussion. — M. PAYET pense que l'ulcère de l'estomac est fréquent à Tananarive et que le service de médecine en observe de beaucoup plus nombreux cas que le service de chirurgie.

M. RADAODY confirme cette opinion et ajoute que la cancérisation est également observée chez le Malgache.

M. RABOISSON signale la fréquence d'ulcères de l'estomac chez les jaunes (Annamites) et pense lui aussi que cette affection est fréquente à Tananarive. Il ajoute qu'il faut adresser ces malades assez tôt au chirurgien.

MM. NEEL et JOURNE : *Un cas de Leucémie lymphoïde à évolution aiguë (Présentation de lames).*

Les auteurs rapportent un cas de leucémie lymphoïde à évolution aiguë chez un malgache de 48 ans traité à l'hôpital de Befelatanana en juillet 1948 pour anémie intense et hémorragie des muqueuses des voies aériennes supérieures, et concluent, chez ce malade, à l'existence d'une leucémie lymphatique à forme médullaire et à évolution rapide compliquée d'anémie aplastique grave, à forme aleucique et hémorragique et sans transformation terminale en leucémie aiguë comme cela est presque de règle dans les leucémies lymphatiques.

M. RATREMA note la rareté des leucémies à Madagascar et notamment les leucémies aiguës.

M. JOURNE : *Traitement des convulsions de l'enfance par la Novocaïne intraveineuse et son utilisation comme médication associée dans la thérapeutique de l'accès pernicieux palustre.*

Cette médication par la novocaïne intraveineuse, déjà utilisée avec des indications très variées, semblé avoir un effet surtout sur les brusques perturbations neuro-végétatives. Celles-ci existant à un haut degré dans les crises convulsives de l'enfance et dans l'accès pernicieux palustre nous avons pensé à l'utiliser dans ces deux cas. La technique est celle utilisée habituellement ; la dose de novocaïne à 2 o/o sans adrénaline étant de 2 cm³ pour le nourrisson au-dessous d'un an, jusqu'à 10 cm³ chez le grand enfant et l'adulte ; l'injection peut être renouvelée sans danger si la 1^{re} injection n'a pas donné de résultat. La voie utilisée chez le nourrisson aux veines inaccessibles, a été la voie intra-tibiale. Sept observations sont rapportées avec six succès et un échec. Quatre observations de convulsions d'origine mal déterminée. Trois observations d'accès pernicieux avec manifestations cérébrales importantes — convulsions ou coma.

Les résultats ont été dans la plupart des cas spectaculaires : l'action sur l'état de mal convulsif est le plus important, celui-ci cède en général 10 à 15 minutes après l'injection.

Action rapide sur les troubles de la régulation thermique et neuro-végétative. Rétrocession de l'état comateux. Dans les cas

d'accès pernicieux palustre, dont le traitement spécifique est souvent incapable de faire rétrocéder des perturbations neuro-végétatives ou l'hématozoaire n'a joué qu'un rôle déclanchant, la novocaïne semble donc être une thérapeutique symptomatique adjuvante de premier plan.

SEANCE DU 1^{er} FÉVRIER 1949

M. VEYRE : *Présentation de malades.*

M. POISSON : *Lymphosarcomatose généralisée chez le chien (Présentation de lames).*

M. GOULARD : *Vitesse de sédimentation et paludisme.*

Rappelant les grandes indications classiques et les résultats de l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire, l'auteur expose une technique, mesure simple et aisément réalisable partout.

MM. PAYET, RAKOTOBÉ et Mlle LA SÈRE : *Accès pernicieux traité par la nivaquine et note préliminaire sur l'action curative de ce médicament.*

Les auteurs rapportent 14 cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* traités par la nivaquine chez des enfants de moins de deux ans. Parmi ces cas deux étaient hématologiquement pernicieux. De ces observations ils tirent les conclusions provisoires suivantes.

De notre expérimentation portant sur 14 cas de paludisme à *falciparum* se dégage une impression d'ensemble favorable. Cependant nos constatations ne sont pas absolument calquées sur celles de SCHNEIDER, DECOURT et MECHALI et en diffèrent sur les points suivants :

L'action sur la température nous a semblé moins rapide : 1 jour 57 en moyenne dans les travaux de ces auteurs, 2 jours à 2 jours et demi en moyenne chez nos malades.

La durée moyenne de la persistance des schizontes nous a paru également plus longue 2 jours 50 en moyenne pour les auteurs : 3 à 5 jours chez nos malades.

De plus nous avons relevé sur 14 cas 3 cas d'intolérance nette avec ses réserves toutefois qu'il s'agit dans notre expérimentation d'enfant très jeune ou de nourrissons, et que dans aucun cas les manifestations d'intolérance n'ont gêné le traitement d'attaque des accès.

Pour terminer enfin soulignons la remarquable action du médi-

cament sur des formes hématologiquement pernicieuses chez l'enfant et celles également remarquables et constantes sur la splénomégalie.

SÉANCE DU 8 MARS 1949

M. JOURNE : *Résumé de nos remarques au sujet du traitement du paludisme par la Nivaquine chez le nourrisson en particulier.*

M. R. NEEL : *Historique de la fièvre récurrente malgache.*

L'auteur retrace l'histoire de la question qui remonte en 1720, insiste sur le fait que peu de travaux ont été consacrés à l'étude des fièvres récurrentes à Madagascar au cours de ces dernières années. Il définit le territoire d'endémicité des fièvres récurrentes malgaches en précisant que ce territoire correspond à l'aire géographique d'habitat de « *Ornithodoros moubata* »

M. POISSON apporte quelques précisions sur la répartition de l'ornithodore retrouvé jusque dans la région du Mangoko.

MM. PAYET, NÉEL ET RANDRIAMBELO : *Observations cliniques de 2 récurrentes provenant de la Région de Soalala.*

2 cas de fièvre récurrente.

Les auteurs insistent sur les particularités cliniques de ces deux cas qui leur confèrent les caractères reconnus classiquement aux fièvres récurrentes africaines. Ils précisent les points suivants : 1) le virus malgache se comporte comme le virus africain au point de vue de son neurotropisme chez l'homme. Les altérations du liquide céphalo-rachidien observés sont à ce titre absolument caractéristiques ; 2) les complications oculaires s'observent avec une fréquence assez grande ; 3) la pénicillothérapie est sans influence sur l'évolution de la maladie ; 4) cliniquement les atteintes sont sévères et représentent de 6 à 8 récurrences.

MM. GONNET et NÉEL : *Complications oculaires de la fièvre récurrente à Madagascar. Etude comparative avec la fièvre récurrente africaine.*

Les auteurs présentent deux observations de fièvre récurrente accompagnée de complications oculaires et tirent les conclusions suivantes : Du point de vue de la clinique, les complications oculaires de la fièvre récurrente malgache sont sensiblement identiques à celles de la fièvre récurrente africaine. Néanmoins, les céphalées ne semblent pas aussi constantes. Le nombre des récurrences

paraît être plus élevé ici, 5 au lieu de 3 en moyenne à Dakar. Les complications apparaissent même dans une fièvre récurrente traitée vers le quinzième jour. Les caractères de l'irido-cyclite récurrentielle sont absolument identiques ci et là, à savoir : exsudats très discrets ; pas de synéchie même dans les cas méconnus et non traités. Restitution intégrale de la vision dans tous les cas. Le traitement par le Novar et l'atropine locale semble amener la guérison dans tous les cas.

MM. NEEL et PAYET : *Etude expérimentale de deux récurrentes originaires de Soalala (Région de Majunga), premier résultat.*

Ce travail porte sur deux souches de virus récurrent : une isolée à partir du sang, et une à partir d'un liquide céphalo-rachidien.

Les conclusions des auteurs sont :

a) Ces virus se comportent comme des virus du groupe pathogène pour les souris et les rats blancs et non comme un virus du groupe pathogène pour le cobaye — beaucoup moins sensible à l'infection expérimentale.

b) La souris blanche est l'animal de choix pour l'isolement et l'étude des souches.

c) Sensibilité extrême des rongeurs nouveau-nés à l'infection expérimentale et plus particulièrement sensibilité du rat blanc nouveau-né.

d) L'identité du spirochète malgache avec le *Spirochaeta Dutoni* ne pourra être affirmée que lorsqu'on aura expérimentalement démontré le rôle vecteur de l'*Ornithodoros moubata*.

L'identification des ornithodores est maintenant chose acquise ; et la démonstration de leur rôle transmetteur fait l'objet de recherches actuellement poursuivies par les auteurs.

SÉANCE DU 5 AVRIL 1949

A l'ouverture de la séance M. RABOISSON adresse le souhait de bienvenue à M. le Médecin Général JEANSOTTE auquel il propose la présidence d'honneur de l'association.

M. le Médecin Général JEANSOTTE remercie M. RABOISSON et accepte la présidence d'honneur.

M. RABOISSON demande ensuite à M. le Professeur MILLOT d'accepter également une présidence d'honneur et insiste sur l'intérêt que présente pour la Société la présence de M. MILLOT.

M. MILLOT accepte et remercie M. RABOISSON et les membres de l'association assurant ceux-ci de son concours et de son appui.

MM. JOURNE et RAHARIJAONA : *Remarques au sujet de l'évolution d'un ulcère gastrique de la petite courbure. Présentation de documents radiologiques de la pièce opératoire.*

M. JOURNE : *A propos de deux cas de mort subite par arachnoïdite de la base observés chez des malgaches.*

Deux autopsies médico-légales pratiquées pour mort subite nous ont permis de mettre en évidence sur les cadavres des lésions d'arachnoïdite.

Dans le premier cas chez une jeune femme, un kyste séreux à développement intra-ventriculaire avait entraîné un blocage par obstruction de l'orifice antérieur de l'aqueduc de Sylvius.

Dans le deuxième cas chez un jeune tirailleur, arachnoïdite diffuse de base et de la fosse cérébrale postérieure ayant entraîné un blocage ventriculaire total, par obstruction des orifices de Magendie. Dans les deux heures qui ont précédé la mort, ce sujet en bonne santé apparente avait présenté des crises convulsives suivies de coma.

Ces deux cas apportent la preuve de l'existence dans la pathologie malgache des « Méningo-épendymites chroniques exudatives et adhésives encore dénommées plus simplement : Arachnoïdite. Les causes qui sont invoquées par les auteurs métropolitains comme pouvant déclancher ces lésions, existent fréquemment dans la pathologie de l'île, en particulier :

Infection générale : grippe, typhoïde, pneumonie.

Reliquat d'hémorragies méningées.

Reliquat de méningites à méningo et à pneumo. Deux observations personnelles sont rapportées, concernant cette cause.

Infections locales intéressant les cavités de la face.

La syphilis : Pourrait-on invoquer aussi le paludisme chronique ? Bien souvent il n'existe enfin pas de cause évidente. Au point de vue clinique, les phénomènes se déroulent avec la brutalité, les poussées capricieuses et imprévisibles, qui peuvent provoquer la mort brutale comme dans les 2 observations qui ont motivé cette publication ; on donne des manifestations cliniques nerveuses épisodiques, transitoires régressives dont nous rapportons un exemple très démonstratif celui d'un jeune tirailleur présentant un kyste arachnoïdien de la région fronto-rolandique avec crises Bravais-Jacksonienne et hémiplégie consécutive transitoire.

MM. PAYET, VEYRE et RAKOTOBÉ : *Les possibilités du traitement de l'hérédosyphilis par la « Pénicilline ».*

Le Gérant : G. MASSON